

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» МЗСР РФ
Антон Викентьевич Катлинский

Несмотря на успехи медицины и развитие систем здравоохранения, инфекционные болезни остаются серьезной угрозой для человечества.

Многие особенности современного мира увеличивают опасность появления и распространения инфекций. Это развитие глобальных коммуникаций, транспорта, грузоперевозок, почтовой связи, увеличение миграции, нерациональное применение антибиотиков и появление антибиотикорезистентности, перенаселенность в бедных странах мира, плохие санитарные условия, отсутствие необходимых профилактических мероприятий и, наконец, появившаяся угроза биотерроризма.

Более 1 млрд. человек в мире живет менее чем на 1 доллар в день, более 800 млн. человек голодают. Бедность, недоедание, плохие санитарные условия жизни неразрывно связаны с эпидемиями инфекционных болезней.

От 2 до 4 млн. человек ежегодно мигрируют. Высокая иммиграция населения из стран третьего мира привела в промышленно развитых государствах к резкому увеличению числа лиц, страдающих инфекционными болезнями.

Угроза биотерроризма стала реальной после рассылки по почте спор сибирской язвы в США в 2001 году, когда погибли 5 человек, а финансовый ущерб составил несколько миллионов долларов. Главной опасностью применения инфекционных террористических агентов является доступность и дешевизна их производства, отсутствие средств защиты, трудности идентификации, неподготовленность населения к действиям в условиях биотеррористической атаки. основополагающий документ, направленный против распространения биологического оружия, в том числе попадания его в руки террористов, – Конвенция о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического) и токсинного оружия и их уничтожении, принятая в 1972 году, до сегодняшнего дня не имеет эффективного механизма контроля.

17 млн. человек в мире ежегодно умирают от инфекционных болезней (более 30% всех смертей). Контроль и управление инфекциями являются серьезной проблемой. Не только в развивающихся, но и в развитых странах правительства и системы здравоохранения оказываются бессильными перед лицом инфекций.

Так, в 2000 году вспышка гриппа практически парализовала работу национальной системы здравоохранения и чуть было не привела к парламентскому кризису в Великобритании. В 2004 году в США из-за нехватки вакцины против гриппа были введены ограничения на вакцинацию. В отдельных городах США власти пошли на беспрецедентные меры – вакцину собирались разыгрывать в лотерею. Между тем в США от гриппа и его последствий ежегодно умирает порядка 36 тыс. человек и более чем 200 тыс. госпитализируется.

Тяжелый острый респираторный синдром (SARS) в 2002–2003 годах распространился в 30 странах мира, и предотвратить его распространение не удалось.

Не все проблемы решены и у нас. Несмотря на снижение заболеваемости большинством контролируемых инфекций, по ряду инфекционных заболеваний в нашей стране сохраняется эпидемическое неблагополучие. Всего в 2004 году в России зарегистрировано 31,2 млн. случаев инфекционных заболеваний, в том числе 27,3 млн. случаев гриппа и ОРВИ. При этом если в 1992 году инфекционные болезни занимали 0,65% в общей структуре причин смерти, то в 2004 году – уже 1,56%. Выросла заболеваемость туберкулезом, краснухой, лептоспирозом, туляремией, вирусным гепатитом А.

Вспышки вирусного гепатита А в Тверской и Нижегородской областях России в 2005 году продемонстрировали отсутствие в регионах необходимых средств профилактики и потребовали выделения дополнительных бюджетных средств для их ликвидации. Несмотря на относительно невысокую заболеваемость, в 2004 году зафиксировано 373 летальных исхода от менингококковой инфекции, вспышки болезни произошли в Ярославской, Пермской, Новосибирской, Свердловской областях и др.

Еще недавно казалось, что открытие антибиотиков позволит навсегда решить проблему инфекционных болезней. Сегодня стало понятно, что развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов свело на нет многие достижения фармакологии. Согласно результатам исследований, проведенных различными микробиологическими и медицинскими центрами, и прогнозам ВОЗ, через 10–20 лет практически все существующие микроорганизмы приобретут устойчивость к антибиотикам, уже теперь порядка 60% микроорганизмов нечувствительны к основным антибактериальным препаратам.

При этом большинство крупных компаний сегодня прекратили разработку новых противомикробных препаратов. Только 5 из 506 разработок 15 крупнейших фармкомпаний – антибиотиков. В то же время в больницах США от инфекций, вызываемых резистентными организмами, ежегодно умирает около 14 тыс. человек, лечение инфекционных заболеваний, вызываемых резистентными микроорганизмами, в США обходится в 5 млрд. долларов ежегодно.

Таким образом, наиболее эффективными средствами для борьбы с инфекциями являются сегодня медицинские иммунобиологические препараты (МИБП).

В апреле 2005 года 58-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения принят документ «Глобальное видение и стратегия иммунизации (стратегические рамки на 2006–2015 годы)», цель которой заключается в обеспечении защиты людей от болезней путем распространения мероприятий по иммунизации, которая занимает приоритетное место в каждой программе в области здравоохранения. Одним из компонентов глобальной стратегии является необходимость содействия разработке высокоприоритетных новых вакцин и технологий.

Современные медицинские иммунобиологические препараты – это средства для профилактики, диагностики и лечения не только инфекционных болезней, но и опухолей, заболеваний иммунной системы человека и др. Это профилактические и терапевтические вакцины, препараты крови, диагностические средства, пробиотики, молекулярные конструкции на основе антигенных структур и т.д.

Наиболее перспективным путем создания новых лекарств, в том числе иммунобиологических препаратов, является биотехнология. Развитие биотехнологии позволило выйти на принципиально иной уровень изготовления вакцин для массовой иммунизации населения, перейти к молекулярному конструированию вакцинных препаратов, в том числе против онкологических заболеваний и т.д. При этом достигается максимальная профилактическая эффективность и безопасность. Интерес пред-



ставляют методы получения на эукариотических клеточных культурах протективных антигенов к вирусу гепатита С, получения ДНК-вакцин, создания живых рекомбинантных векторных вакцин на основе аттенуированного штамма-переносчика, развитие конструируемых иммунобиологических лекарственных средств с целью адресной доставки действующего начала к клеткам-мишеням.

Биотехнология бурно развивается во многих странах мира, на нее выделяются огромные средства как со стороны государственных бюджетов, так и со стороны венчурного капитала. Инвестиции в биотехнологию в мире ежегодно увеличиваются не менее чем на 15–18%. В биотехнологические исследования инвестируют компании технологического сектора, такие как Oracle, Sun Microsystems, Motorola, IBM.

Крупные фармацевтические компании также заинтересованы в диверсификации своих продуктовых портфелей путем участия в биотехнологических проектах. Примеры: соглашения биотехнологической компании Genentech Inc и фармацевтической компании Pharmacia & Upjohn (создание тромбопоэтина), Biosynexus Inc и GlaxoSmithKlin (моноклональные антитела для профилактики стафилококковой инфекции у новорожденных и взрослых), сотрудничество BioVex Ltd с GlaxoSmithKlin по созданию основ для вакцин и с Aventis Pasteur Merieux в области иммунологии и др.

Мировой рынок биотехнологических препаратов растет значительными темпами. Если в 1990 году он составлял только 2 млрд. долларов, то в 2005 году его объем прогнозируется на уровне 45 млрд. долларов, а к 2010 году – уже 75 млрд. долларов, темпы роста превышают 10% в год. В то же время рост традиционной фармацевтической промышленности с 2003 года замедлился (2003 год – 10%, 2004 год – 7%, минимальный за последние 6 лет, и в 2005–2009 годах ожидается на уровне 6–8%). Количество инвестиционных разработок в этой области значительно уменьшилось.

Мировой рынок вакцин условно можно разделить на сегменты детских вакцин, используемых в рамках национальных планов всеобщей иммунизации, вакцин для целевых групп, используемых для проведения вакцинации по эпидемическим показаниям, и терапевтических вакцин (иммунобиологические препараты, содержащие ослабленные инфекционные агенты, антигены или антитела, с целью стимулирования специфического иммунитета).

Общий объем этого рынка составляет порядка 14,56 млрд. долларов, и ожидается, что в 2007 году он вырастет до 23,1 млрд. долларов, причем в основном за счет роста сегмента терапевтических вакцин, который сейчас составляет 59% общего объема рынка, а к 2007 году достигнет 62%. В ближайшее время ожидается появление новых терапевтических вакцин от рака и заболеваний иммунной системы человека на основе моноклональных антител, механизма апоптоза, ингибиторов ангиогенеза, антисенс-олигонуклеотидов (подавляющих экспрессию опухолевых генов) и др. При этом наибольший объем потребления терапевтических вакцин – 50% – приходится на США, 35% – на страны ЕС и 15% – на Японию.

Наиболее медленно происходит рост сегмента детских вакцин, используемых в рамках национальных планов иммунизации, который к 2007 году сократится с 17 до 11%. Развитие этого сегмента идет в основном за счет совершенствования существующих вакцин (создание комбинированных вакцин, разработка неинъекционных способов введения). Кроме того, ведется работа над созданием новых препаратов для иммунизации против лихорадки Денге, японского энцефалита, бактериального менингита, малярии и др.

Сегмент вакцин для целевых групп занимает 15% рынка вакцин и к 2007 году увеличится до 27%. Его рост в основном обусловлен вакцинами против гепатита, менингита и гриппа для взрослых и детей. Перспективные направления – производство вакцин против вирусного гепатита С, вируса простого герпеса, вируса папилломы человека.

Наибольшее количество потребляемых вакцин приходится на США и Канаду – 47%, 25% – на Западную Европу, 5% – на Японию, 20% – на остальные регионы. Прогнозируемые темпы роста рынка вакцин в развивающихся странах невелики, так как в этих регионах не ожидается развития потребления терапевтических вакцин.

На долю России приходится порядка 3% мирового рынка вакцин.

В России Федеральным законом от 17.09.1998 №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» установлен перечень инфекционных болезней, профилактические прививки против



которых проводят всему детскому населению за счет средств федерального бюджета в определенные сроки после рождения (Национальный календарь профилактических прививок). Это корь, эпидемический паротит, краснуха, полиомиелит, дифтерия, столбняк, коклюш, гепатит В, туберкулез.

В большинстве развитых стран национальные планы иммунизации шире и включают также гемофильную инфекцию. Кроме того, в США национальный план иммунизации включает в себя ветрянную оспу, пневмококковую инфекцию, грипп, гепатит А. Также там предусмотрена вакцинация взрослого населения против гриппа (лица старше 50 лет).

Всего на программу вакцинации населения в США ежегодно выделяется порядка 630 млн. долларов. Таким образом, если в России ежегодно прививки против гриппа получают порядка 18 млн. человек, то в США – 80 млн. человек.

В Великобритании в результате национальной кампании по вакцинации, в рамках которой были вакцинированы порядка 18 млн. человек, удалось практически ликвидировать менингит. Стоимость кампании составила 33 млн. фунтов стерлингов.

В то же время профилактика является важнейшим направлением приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения. В рамках его реализации планируется в 2006–2007 годах привить против гепатита В 25 млн. человек, против краснухи – 15 млн. человек, против полиомиелита – 300 тыс. человек, против гриппа – 44 млн. человек.

Разработка и производство вакцин нуждаются в государственной поддержке. Производство вакцин – это сложный низкорентабельный процесс, имеющий длительный производственный цикл. В производстве используются опасные микроорганизмы. Чрезвычайно строгим является контроль качества, учитывая, что вакцина будет вводиться в масштабах популяции. В результате при иммунобиологическом производстве приходится применять такие серьезные и дорогие системы защиты персонала и окружающей среды, что его стоимость несопоставима со стоимостью производства обычных лекарственных средств. Например, стоимость реконструкции по GMP 1 кв. м производственных площадей для производства вакцин в несколько раз выше, чем для производства обычных лекарственных средств, так как для этого требуется создание специальных санитарных зон, установка специального оборудования для обеспечения безопасности персонала, чистые помещения должны иметь самый высокий класс чистоты (на 2–3 класса выше, чем, скажем, для производства таблеток). Соответственно, растет и стоимость производства.

Последние десятилетия многие страны проводят специальные программы для поддержки разработки и производства вакцин.

Например, в 2004 году на реализацию программы Bioshield Конгрессом США выделено 5,6 млрд. долларов. Программой предусмотрена правительственная поддержка компаний, занимающихся созданием вакцин и других иммунопрепаратов против опасных инфекций, которые могут быть использованы биотеррористами. В 2003 году американский National Institute of Health выделил более 1 млрд. долларов на исследования вакцин. Индийское правительство активно работает с GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunizations) над созданием вакцины от ВИЧ. GAVI является коалицией, образованной в 2000 году ЮНИСЕФ, ВОЗ, CDC, PATH (Program for Appropriate Technology in Health), Всемирным банком, Bill & Melinda Gates Foundation, фармацевтическими компаниями и правительствами развивающихся стран.

Серьезную поддержку исследованиям, направленным на создание вакцин, оказывают международные программы и частные фонды, такие как Bill & Melinda Gates Foundation, Global Alliance for Vaccines and Immunizations, Program for Appropriate Technology in Health, African Aids Vaccine Program и др.

Так, на финансирование программы «Глобальный вызов в области здоровья общества» (Grand Challenge of Global Health) в 2003 году Фондом Билла и Мелинды Гейтс (Bill & Melinda Gates Foundation) было выделено 450 млн. долларов, 27,1 млн. долларов поступило от UK Wellcome, 4,5 млн. долларов – от Trust Canadian Institute of Health Research. Из собранных средств было выделено 43 гранта на исследования в области усовершенствования существующих детских вакцин, разработки новых вакцин от инфекционных заболеваний, в том числе терапевтических, для лечения латентных и хронических инфекций.

Bill & Melinda Gates Foundation в мае 2001 года выделил 70 млн. долларов на развитие сотрудничества с PATH и ВОЗ по программе ликвидации эпидемий менингита в Африке. В рамках данной про-



граммы предполагается в течение 10 лет разработать, внедрить в производство и приступить к широкому медицинскому применению вакцины от менигококков серогруппы А, распространенных в Африке.

Основные направления исследований в области разработки вакцин:

- создание комбинированных вакцин (количество инъекций различных вакцин, которые получает ребенок до 1 года, возросло до 18, международные организации – ЮНИСЕФ и др. – рекомендуют производителям сконцентрироваться на разработке комбинированных вакцин для использования в массовых программах вакцинации);
- разработка новых способов доставки и хранения вакцин, создание термостабильных вакцин;
- разработка новых способов введения вакцин (оральные, назальные, трансдермальные и съедобные вакцины, микрочипы с контролируемым высвобождением препарата). Одной из основных тенденций является отказ от использования игл и инъекционных методов введения, простота и удобство введения являются приоритетами номер один для производства вакцин для массовой иммунизации.

Мировые тенденции определяют приоритетные направления развития производства вакцин в России.

Необходимо, во-первых, расширение охвата населения и увеличение объемов вакцинации до уровня США (будет достигнуто к 2007 году при реализации национального проекта в сфере здравоохранения), введение вакцинации против гриппа в Национальный календарь профилактических прививок.

Для этого потребуются создание отечественного производства вакцины против краснухи, разработка и производство вакцины против гемофильной инфекции.

Огромную важность имеют исследования по созданию вакцины против ВИЧ-инфекции, субтипа вируса, распространенного в нашей стране.

Необходимо также форсировать исследования в области разработки новых способов введения вакцин, новых лекарственных форм (назальные спреи, эмульсии и т.д.), создания новых вакцин, в первую очередь комбинированных, создания вакцин на основе молекулярного конструирования, терапевтических вакцин.

В России сегодня имеется необходимый научный и производственный потенциал, который позволит нашей стране занять достойное место среди мировых лидеров в области биотехнологии и иммунобиологического производства.