

## Эффекты у человека

### Клинические исследования I фазы

I фаза клинических исследований была проведена в ГУ НИИ вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова РАМН– «Отчёт об изучении реактогенности, безопасности и иммуногенности инактивированной расщепленной гриппозной вакцины Грифор® на ограниченном контингенте добровольцев», на основании разрешения Федерального комитета по этике и разрешения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития №359 от 20 сентября 2006 года. Целью клинического исследования было изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности препарата.

Главный исследователь – д.м.н., профессор М.П. Костинов.

В клиническом исследовании приняли участие 40 человек, в возрасте от 18 до 50 лет, полностью соответствующие критериям включения и исключения протокола клинических исследований. Методом случайной выборки все добровольцы были разделены на 2 группы. В 1 группе 20 человек были привиты вакциной вирусомальной расщепленной инактивированной с содержанием гемагглютинаина (НА) - 45 мкг/доза - по 15 мкг НА штаммов вирусов гриппа серотипов H1N1, H3N2 и В. Во 2 группе (контрольной) – 20 человек, в качестве плацебо получили раствор натрия хлорида изотонического в объеме 0,5 мл.

Вакцину вводили однократно внутримышечно (в дельтовидную мышцу). Наблюдение за добровольцами проводили в течение 28 дней после вакцинации.

В результате проведенных клинических исследований было установлено, что вакцинация препаратом Грифор® не сопровождается развитием необычных явлений в поствакцинальном периоде, а возникшие слабовыраженные общие ( $6,92 \pm 3,91$ ) и местные ( $12,73 \pm 6,47$ ) реакции кратковременны и не вызывают ухудшения состояния здоровья привитых, что свидетельствует о безопасности препарата;

К 28 дню поствакцинального периода наблюдается снижение среднего уровня общего IgE ( $p < 0,001$ ), что, вероятно, связано с входящими в состав сплит-вакцины Грифор® внутренними антигенами вируса гриппа (мембранный белок, рибонуклеокапсид), способными изменять соотношение Th1/Th2 в сторону Th1;

Однократная внутримышечная в дозе 45 мкг иммунизация добровольцев вакциной Грифор® позволяет обеспечить следующие показатели иммуногенности к вирусу гриппа типов А (H1N1), А(H3N2) и В:

- Уровень сероконверсии 55 %, 50 % и 45 %
- Уровень серопротекции 95 %, 90 % и 100 %
- Кратность прироста антител 3,8; 3,5 и 2,7, соответственно.

У добровольцев с исходным титром антител  $\leq 1:20$ , после вакцинации препаратом Грифор® наблюдался 4-х кратный прирост антител в 100 % случаях к вирусу гриппа типа А (H1N1) и В, и в 70 % к вирусу гриппа типа А(H3N2).

В результате обобщения полученных результатов первого этапа клинических испытаний сплит-вакцины Грифор® на ограниченном контингенте добровольцев было установлено, что разработанный ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ препарат для специфической профилактики гриппа человека по показателям переносимости и иммуногенности соответствует критериям Комитета Патентованных Медицинских Продуктов (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)) и требованиям Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, предъявляемым к вакцинам данного вида. Это дает основание рекомендовать его для второго этапа клинических испытаний.

### **Клинические исследования II фазы.**

На основании решения Федерального комитета по этике и разрешения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (№59 от 13 февраля 2007 года) было проведено клиническое исследование 2 фазы на следующих клинических базах:

1. ГУ НИИ гриппа РАМН (г. Санкт-Петербург).
2. ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (г. Москва).

Целью клинического исследования было изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины при однократной иммунизации людей в возрасте **от 18 до 60 лет**.

В слепом сравнительном клиническом исследовании приняли участие 300 волонтеров, по 150 человек на каждой базе, полностью соответствующие критериям включения и исключения протокола. Методом случайного распределения все добровольцы были поделены на 3 группы.

В 1 группе 50 человек, были привиты вакциной гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной с содержанием гемагглютинаина 45 мкг/доза - по 15 мкг гемагглютинаина штаммов вирусов гриппа серотипов H1N1, H3N2 и В.

Во 2 группе 50 человек, были привиты вакциной вакцина гриппозная виросомальная расщепленная инактивированная с содержанием гемагглютинаина 35 мкг/доза - по 10 мкг гемагглютинаина штаммов вируса гриппа А Н1N1 и Н3N2 и 15 мкг НА типа В.

В 3 группе 50 человек, были привиты препаратом сравнения (вакциной «Ваксигрип») с содержанием гемагглютинаина - 45 мкг/доза - по 15 мкг гемагглютинаина штаммов вирусов гриппа Н1N1, Н3N2 и В.

Вакцина гриппозная виросомальная расщепленная инактивированная является виросомальной вакциной нового поколения и обладает высокой иммуногенностью благодаря адьювантным свойствам вирусом. Более высокая иммуногенность препарата предполагает, что при понижении дозировки уровень иммуногенности будет сохраняться. Поэтому было принято решение о клиническом изучении двух дозировок вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной (45 и 35 мкг НА) и одной коммерческой дозировки (45 мкг НА) вакцины «Ваксигрип». Вакцина гриппозная виросомальная расщепленная инактивированная-45 по содержанию гемагглютинаина серотипов вируса гриппа А и В соответствовала вакцине «Ваксигрип», а в вакцине гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной-35 гемагглютинаина вируса гриппа А, серотипов Н1N1 и Н3N2 содержались по 10 мкг каждого, а гемагглютинаина серотипа В – 15 мкг.

Полученные при исследовании данные, позволили сделать следующие

**ВЫВОДЫ:**

1. Вакцинация добровольцев вакциной гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной в дозах 35 и 45 мкг и «Ваксигрип» в дозе 45 мкг, не сопровождалась развитием тяжелых местных и общих реакций в поствакцинальном периоде, а возникшие слабовыраженные реакции были кратковременны и не вызывали ухудшения состояния здоровья привитых, что свидетельствовало о безопасности препарата.

2. Однократная внутримышечная иммунизация добровольцев вакциной гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной в дозах 35 и 45 мкг и «Ваксигрип» позволила обеспечить следующие показатели иммуногенности к вирусу гриппа серотипов Н1N1, Н3N2 и В:

Вакцина гриппозная виросомальная расщепленная инактивированная в дозе 35 мкг:

- Уровень сероконверсии 89,8 %, 83,9 % и 77,5 %
- Уровень серопротекции 91,1 %, 86 % и 70,4 %
- Кратность прироста антител 16,7; 8,5 и 8, соответственно.

Вакцина                    гриппозная                    виросомальная                    расщепленная  
инактивированная в дозе 45 мкг:

- Уровень сероконверсии 93,3 %, 88,4 % и 77,4 %
- Уровень серопротекции 90,6 %, 93 % и 75,2 %
- Кратность прироста антител 17,4; 10 и 6,8, соответственно.

Вакцина «Ваксигрип» в дозе 45 мкг:

- Уровень сероконверсии 94,8 %, 92,2 % и 82,3 %
- Уровень серопротекции 96,1 %, 94,4 % и 84,4 %
- Кратность прироста антител 24,8; 11 и 11,5, соответственно.

Полученные результаты показали, что иммуногенность вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной в дозировках 35 мкг и 45 мкг, а также вакцины «Ваксигрип» практически одинаковы и соответствуют всем трем критериям СРМР ЕМЕА (Евросоюз).

Дополнительно был проведен анализ достоверности различий по уровням сероконверсии и уровням серопротекции по всем трем серотипам вируса гриппа между исследуемыми препаратами. Из полученных результатов следует, что по уровню сероконверсий вакцина «Ваксигрип» достоверно отличается от вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной в дозах 35 и 45 мкг только по серотипу В. Вакцина гриппозная виросомальная расщепленная инактивированная-35 мкг по уровню сероконверсии достоверно не отличается от вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной-45 мкг ( $P < 0,05$ ). По уровню серопротекции все три исследованных вакцины достоверно не отличаются ( $P < 0,05$ ).

В соответствии с требованиями ВОЗ была проведена оценка длительности сохранения поствакцинального иммунитета через 6 месяцев у вакцинированных добровольцев.

В результате изучения длительности сохранения поствакцинального иммунитета было показано, что уровень сохранения величины титров антител у добровольцев привитых вакциной гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной был выше по сравнению с таковым у привитых с вакциной «Ваксигрип». По нашему мнению это обусловлено тем, что вакцина гриппозная виросомальная расщепленная инактивированная, в отличие от вакцины «Ваксигрип», содержит в своем составе виросомы. При сравнительном изучении гриппозных вакцин рядом авторов было отмечено, что виросомальные вакцины индуцируют более высокую иммуногенность и более длительное сохранение протективных антител, по сравнению с

традиционными субъединичными и расщепленными вакцинами, поэтому вирусомы рассматриваются как адъювант.

Также, в рамках 2 фазы было проведено Клиническое исследование по оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины гриппозной вирусомальной расщепленной инактивированной при однократной иммунизации людей в возрасте от 60 лет и старше.

Данное клиническое исследование проводилось на клинической базе ГУ НИИ гриппа РАМН (г. Санкт-Петербург) на основании разрешения МЗСР РФ № 406 от 11 октября 2007 г.

Целью данного исследования являлось: изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины при однократной иммунизации пожилых людей. При этом в исследовании решались следующие задачи:

- оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины в дозе 45 мкг НА у людей старше 60 лет;
- сравнительная оценка иммуногенных свойств вакцины гриппозной вирусомальной расщепленной инактивированной и Ваксигрип

В слепом сравнительном клиническом исследовании приняло участие 40 волонтеров. Методом случайной выборки участники были распределены на 2 группы по 20 человек в каждой. Активный период наблюдения составил 21 сутки.

Оценку реактогенности и безопасности вакцин проводили, анализируя развитие местных и общих реакций в поствакцинальный период с 1-го по 21-й дни исследования.

Оценку безопасности проводили также по результатам лабораторных исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи (1,7 и 21 дни). Через 20 минут после вакцинации местных и общих реакций не было зарегистрировано ни у одного добровольца.

Все зарегистрированные местные реакции относились к реакциям слабой и средней степени выраженности. У привитых вакциной гриппозной вирусомальной расщепленной инактивированной общее количество местных реакций составило 25% (5 случаев). Среди привитых вакциной Ваксигрип этот показатель был равен 15% (3 случая). Местные реакции в основном проявлялись в виде болезненности в месте инъекции, продолжительностью не более 2 дней, и не приводили к нарушению общего самочувствия и потери трудоспособности. Только у одного наблюдаемого из группы привитых вакциной гриппозной вирусомальной расщепленной инактивированной боль в месте инъекции продолжалась в течение 5 дней.

Ни у одного наблюдаемого, как в группе иммунизированной вакциной гриппозной вирусомальной расщепленной инактивированной, так и среди

вакцинированных препаратом Ваксигрип, не было зарегистрировано системных реакций, в т.ч. повышения температуры тела. Количество системных реакций, которые выражались в основном в виде жалоб на головную боль и недомогание, было отмечено у одинакового числа людей в обеих группах – по 3 человека, что составило по 15%.

Безопасность вакцин оценивали по показателям общего анализа крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, СОЭ, формула крови), биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин, общий белок, мочевины, креатинин, С-реактивный белок), общего анализа мочи, а также определяли динамику и уровни IgE в сыворотке крови добровольцев. Забор материалов для данных лабораторных исследований проводили в 1-й (до вакцинации), 7-й и 21-й день наблюдения. Средние показатели общего анализа крови добровольцев во всех группах наблюдения, как до вакцинации, так и в течение динамического наблюдения претерпевали незначительные изменения и оставались в пределах нормальных значений.

Показатели общего анализа мочи у добровольцев, получивших исследуемую вакцину антигенной нагрузкой 45 мкг, и в группе сравнения (Ваксигрип) в процессе динамического наблюдения незначительно колебались.

Средние значения исходного уровня общего Ig E у добровольцев обеих групп находились в пределах нормы - в основной группе среднее значение равнялось 17,8кЕ/л, среди привитых Ваксигрип-26,9кЕ/л.

Во вторых пробах (на 7 день после вакцинации) эти показатели имели тенденции к незначительному увеличению, оставаясь в пределах нормы. У одного добровольца из группы Ваксигрип (доброволец № 23), исходный уровень IgE был значительно выше нормального и составил 299,00кЕ/л, на 21 день после вакцинации он снизился до нормального уровня-83,2 кЕ/л.

Иммуногенную активность вакцин оценивали, исследуя парные сыворотки крови добровольцев, взятые до и через 21 день после иммунизации, в реакции торможения гемагглютинации (РТГА). Оценку иммуногенности проводили в соответствии с МУ 3.3.2.1758-03.

У добровольцев, привитых вакциной гриппозной вирусомальной расщепленной инактивированной, четырехкратные сероконверсии к вирусу гриппа А (H1N1) выявлены в 80,0%. К вирусу А (H3N2) эти показатели составили 85,0%, к вирусу типа В – 65,0%.

В данном клиническом исследовании вакцина Ваксигрип была использована как препарат сравнения. У добровольцев, привитых вакциной Ваксигрип, выявлены высокие показатели иммуногенной активности, однако они существенно не отличались от показателей иммуногенности изучаемой

вакцины. Уровень сероконверсий к вирусам А (H1N1), А(Н3N2) и В составил 95,0%, 90,0% и 80,0% соответственно.

Из представленных данных видно, что иммуногенность исследуемой вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной с антигенной нагрузкой 45 мкг гемагглютинаина при иммунизации взрослых старше 60 лет соответствует Критериям иммуногенности для взрослых, утвержденные Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (МУ 3.3.2.1758-03).

### **Результаты клинического исследования вакцины у детей в возрасте 6-18 лет**

Изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины Ультрикс® проводили в условиях рандомизированного сравнительного контролируемого исследования на клинической базе НИИ гриппа РАМН (г.Санкт-Петербург). Год проведения 2007-2008 гг. После предварительно проведенного скрининга были отобраны дети, которые соответствовали критериям включения и исключения. Методом случайно - выборочного распределения было сформировано 2 группы:

1 группа – 40 детей были привиты однократно внутримышечно одной дозой исследуемой вакцины.

2 группа – 37 детей были привиты однократно внутримышечно одной дозой вакцины сравнения - «Ваксигрип».

Таким образом, в исследовании приняли участие 77 здоровых детей. Перед началом исследования все дети и их законные представители были проинформированы о целях исследования и возможных рисках.

После подписания законным представителем информированного согласия каждый ребенок был осмотрен врачом-терапевтом и ЛОР - врачом. У всех детей была проведена термометрия, измерено АД, ЧСС, собран анамнез. У лиц, удовлетворяющих критериям включения в исследование, были взяты пробы крови и мочи для клинических, биохимических и иммунологических исследований. Согласно протоколу исследования, вакцины вводили внутримышечно однократно в соответствии с инструкциями по применению. Активный период наблюдения составил 21 день. При этом оценка состояния здоровья испытуемых проводилась врачом-исследователем в 1-й день до начала иммунизации (скрининговый визит) и в течение 7 суток после иммунизации. С 8 по 21 день после иммунизации состояние испытуемого оценивал законный представитель испытуемого,

заполняя Дневник самонаблюдения. На 21 день после вакцинации – заключительный визит.

*Оценка реактогенности вакцин.* Через 20 минут после вакцинации местных и общих реакций не было зарегистрировано ни у одного добровольца. Все исследуемые препараты отличались хорошей переносимостью и были не реактогенны. На протяжении всего срока наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая повышения температуры, не было отмечено жалоб на нежелательные явления со стороны различных органов и систем, ухудшения самочувствия или нарушения трудоспособности. Местных реакций, в виде отечности, инфильтрата, покраснения, увеличения лимфатических узлов и прочее, также не было отмечено ни у одного наблюдаемого.

*Динамика лабораторных показателей.* Средние показатели общего анализа крови добровольцев во всех группах наблюдения, как до вакцинации, так и в течение динамического наблюдения претерпевали незначительные изменения и оставались в пределах нормальных значений. Все биохимические показатели до начала вакцинации соответствовали нормальным величинам, в процессе динамического наблюдения - на 7 и 21 день после вакцинации показатели оставались в пределах нормы. Анализ мочи показал незначительные отклонения от нормальных величин: в исходных пробах - у 20,0% добровольцев в группе детей, иммунизированных вакциной Ультрикс® и у 25,5% - в группе, иммунизированных вакциной «Ваксигрип», на 21 день после вакцинации - у 20,0% в группе привитых вакциной Ультрикс® и у 37,5% - среди привитых вакциной «Ваксигрип». У остальных добровольцев показатели общего анализа мочи были в пределах нормы на всех этапах исследования.

Оценивая значение уровня IgE, необходимо отметить, что нормальные исходные значения были у 25,0% в группе, иммунизированных вакциной Ультрикс®, и у 31,25% в группе, иммунизированных вакциной «Ваксигрип». У большинства детей - 45,0% в группе Ультрикс® и 62,5% в группе «Ваксигрип» - показатели IgE в первых сыворотках (до вакцинации) были ниже нормальных величин, а у 30,0% и 6,25% в основной и сравниваемой группе соответственно, эти показатели изначально значительно превышали нормальные величины. После вакцинации эти показатели оставались на уровне первоначальных значений, т.е. вакцинация существенно не повлияла на уровень IgE в крови у наблюдаемых.

*Оценка иммуногенной активности вакцин.* Иммуногенную активность вакцин оценивали, исследуя парные сыворотки крови добровольцев,



взятые до вакцинации и через 21 день после иммунизации, в реакции торможения гемагглютинации.

Однократная внутримышечная иммунизация детей вакциной Ультрикс® позволила обеспечить следующие показатели иммуногенности к вирусам гриппа серотипов H1N1, H3N2 и В соответственно:

- уровень сероконверсии 70%, 50% и 70%;
- уровень серопротекции 90%, 80% и 85%;
- кратность прироста титров антител 6,5, 2,7, 4,0.

В данном клиническом исследовании в качестве сравнения была использована вакцина «Ваксигрип». Однократная внутримышечная иммунизация детей препаратом сравнения позволила обеспечить следующие показатели иммуногенности к вирусам гриппа серотипов H1N1, H3N2 и В соответственно:

- уровень сероконверсии 75%, 68,7% и 81,2%;
- уровень серопротекции 87,5%, 87,5% и 93,7%;
- кратность прироста антител 9,1, 5,2 и 9,1.

Как видно из приведенных результатов показатели иммуногенности вакцины «Ваксигрип» сопоставимы с показателями, полученными при иммунизации вакциной Ультрикс®.

В результате проведенных клинических исследований в условиях строго контролируемого наблюдения установлено, что вакцина Ультрикс® при применении у детей в возрасте 12-18 лет безопасна, ареактогенна, обладает хорошей переносимостью и выраженной иммуногенной активностью в отношении вирусов гриппа типа А и В, что соответствует критериям Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и СРМРЕМЕА. Полученные результаты позволяют рекомендовать вакцину Ультрикс® к использованию в педиатрической практике в рамках Национального календаря прививок. Внесены соответствующие изменения в инструкцию по медицинскому применению препарата.

Отчет о клиническом исследовании по протоколу «Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности препарата Ультрикс® - Вакцины гриппозной инактивированной расщепленной, раствор для внутримышечного введения при однократной иммунизации детей 6-12 лет»

Исследовательский центр ГУ НИИ гриппа РАМН (г. Санкт-Петербург)

Сроки проведения 2008 – 2010 гг.

Дата составления отчета 2010 – 2011 гг.

Дизайн исследования. Простое слепое сравнительное проспективное рандомизированное исследование, в которое было рандомизировано 40 детей - добровольцев в возрасте от 6 до 12 лет.

#### ИССЛЕДУЕМЫЕ ГРУППЫ

В исследовании участвовали 40 здоровых детей, мальчиков и девочек:

1 группа – 20 детей были привиты вакциной Ультрикс® (содержание НА в препарате - 45 мкг/доза). В 1 дозе (0,5 мл) содержится по 15 мкг НА штаммов вируса гриппа подтипов А (Н1N1 и Н3N2) и 15 мкг НА типа В.

2 группа – 20 детей были привиты вакциной Ваксигрип (содержание НА в препарате – 45 мкг/доза). В 1 дозе (0,5мл) содержится по 15 мкг гемагглютинина штаммов вирусов гриппа подтипов А (Н1N1и Н3N2) и типа В.

#### Критерии включения:

Здоровые дети (мальчики и девочки) от 6 до 12 лет

Законный представитель испытуемого способен адекватно оценивать состояние исследуемого, обеспечить выполнение процедур, предусмотренных протоколом исследования;

Письменное информированное согласие законного представителя испытуемого;

Иммунный статус: величина титра антител  $\leq 1:40$  по данным РТГА к соответствующему антигену вируса гриппа типа А (Н1N1), А(Н3N2) и В.

#### Критерии исключения

Аллергические реакции на куриный белок или предшествовавшую гриппозную прививку;

Бронхиальная астма;

Хронические заболевания легких;

Хронический ринит;

Иммунодефицитное состояние (первичное);

Иммуносупрессия;

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания;

Обострение хронических заболеваний;

Наличие в анамнезе лейкоза, рака или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, гепатита В и С;

Исследуемые, получавшие препараты иммуноглобулина или переливание крови в течение последних трех месяцев до начала опыта;

Серьезные нежелательные явления после иммунизации вакциной против гриппа;

Участие в каком-либо другом клиническом исследовании.

#### ОБРАБОТКА И АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Реактогенность - свойство препарата вызывать местные или общие реакции организма, как правило, такие реакции прогнозируемы, носят

кратковременный характер и не причиняют ущерб здоровью лицам, получившим препарат.

Оценку реактогенности и безопасности вакцин проводили, анализируя развитие местных и общих реакций в поствакцинальный период с 1-го по 7 дни исследования.

Безопасность вакцин оценивали по показателям общего анализа крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, СОЭ, формула крови), биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин, общий белок, мочевины, креатинин, С-реактивный белок, глюкоза, холестерин), общего анализа мочи, а также определяли динамику и уровни IgE в сыворотке крови добровольцев. Забор материалов для данных лабораторных исследований проводили в 1-й (до вакцинации), 7-й и 21-й день наблюдения.

Оценка иммунного ответа. Оценку гуморального иммунного ответа проводили по данным исследования сывороточных проб РТГА, взятых согласно «Регламенту клинического исследования», определяя фактор сероконверсии, уровень сероконверсии, уровень серопротекции.

Фактор сероконверсии – повышение средних геометрических титров антител на 21 день по сравнению с исходным уровнем, выражается в кратности увеличения, которая должна быть более 2,5.

Уровень сероконверсии - отношение количества испытуемых, у которых титр антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем. Количество лиц с 4-х кратным приростом должно быть более 40%.

Уровень серопротекции - процент исследуемых, у которых титр антител более 40 к 21 дню после проведения вакцинации, который должен наблюдаться более чем у 70%.

Постановка РТГА (с куриными эритроцитами и обработкой РДЕ) ставили в соответствие с МУ 3.3.2.1758-03 (7). Образцы сывороток, полученные в 0 и 21 дни исследования, замораживали и хранили при -40о до завершения исследования.

Изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины «Ультрикс» проводили в условиях рандомизированного сравнительного контролируемого исследования. Законные представители /родители добровольцев получили полную информацию о предстоящем исследовании, возможных рисках, ознакомились и подписали форму информированного согласия, взяли обязательства выполнять требования протокола (заполнять дневник самонаблюдения, приходить на контрольные визиты). После предварительно проведенного скрининга в исследование были

рандомизированы здоровые добровольцы, которые соответствовали критериям включения и исключения.

В соответствии с целью и задачами исследования в период с 3 по 9 декабря 2010 года методом случайно - выборочного распределения было сформировано 2 группы:

1 группа – 20 детей были привиты однократно внутримышечно одной дозой вакцины «Ультрикс». Средний возраст наблюдаемых детей составил  $8,3 \pm$  года, из них было 9 мальчиков и 11 девочек.

2 группа – 20 детей были привиты однократно внутримышечно одной дозой вакцины «Ваксигрип». Средний возраст-  $7,9 \pm$  лет, 11 мальчиков и 9 девочек.

Каждый доброволец был осмотрен врачом-педиатром и отоларингологом. У всех детей была проведена термометрия, измерено АД, ЧСС, собран анамнез. У лиц, удовлетворяющих критериям включения в исследование, были взяты пробы крови и мочи для клинических, биохимических и иммунологических исследований.

Согласно протоколу исследования, вакцины вводили внутримышечно однократно в соответствии с инструкциями по применению. Вакцинация детей была проведена в период с 3 по 9 декабря 2010 года. Активный период наблюдения составил 21 день. При этом оценка состояния здоровья детей проводилась врачом-исследователем в 1-й день до начала иммунизации (скрининговый визит) и в течение 7 суток после иммунизации. С 8 по 21 день после иммунизации состояние здоровья оценивал законный представитель (родитель) ребенка, заполняя Дневник самонаблюдения. На 21 день после вакцинации – заключительный визит.

Исследование завершили 40 детей, досрочно выбывших или завершивших исследование, по причине возникновения нежелательных явлений не было.

### **Оценка реактогенности вакцин**

Оценка переносимости и реактогенности вакцины проводилась весь период наблюдения, ежедневно с момента введения препарата и включала анализ характера и частоты местных и общих реакций. Наблюдение врачом-исследователем проводилось перед вакцинацией, через 20 минут, через 5-8 часов и в течение первых 7 суток после вакцинации. С 7 по 21 день законный представитель добровольца (родитель/опекун) самостоятельно заполнял дневник самонаблюдения, где было отражено наличие или отсутствие побочных реакций у добровольца.

**Наличие местных реакций после вакцинации**

Время оценки	Ультрикс	Ваксигрипп
Через 20 минут	Не было	Не было
Через 5-8 часов	Не было	Не было
Через 24 часа	Не было	Не было

В период наблюдения измерялась температура, регистрировались местные и системные реакции, а также изучали субъективную оценку добровольцами переносимости препарата.

Через 20 минут и через 5-8 часов после вакцинации местных и общих поствакцинальных реакций у детей отмечено не было, жалобы отсутствовали.

Сводные данные по количеству добровольцев, у которых были отмечены поствакцинальные реакции в течение 7 дней после вакцинации, представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Поствакцинальные реакции, возникшие у детей в возрасте 6-12 лет первые 7 дней после иммунизации вакциной Ультрикс**

Поствакцинальные реакции	Количество добровольцев (n=20)	
	абс.	%
Отсутствие реакций	19	95
Наличие реакций	1	5

Таблица 3

**Степень выраженности поствакцинальных реакций, зарегистрированных у детей в возрасте 6-12 лет привитых вакциной Ультрикс первые 7 дней после иммунизации**

Кол-во добровольцев	Количество зарегистрированных реакций с 1-го по 7-й день исследования											
	Местные реакции						Системные реакции					
	Слабые		Средние		Сильные		Слабые		Средние		Сильные	
	абс	%±m	абс	%±m	абс	%±m	абс	%±m	абс	%±m	абс.	%±m
20 человек	0	–	1	5	0	–	0	–	0	–	0	–

У добровольцев привитых вакциной Ваксигрип в течение первых 7 дней местных и системных реакций зарегистрировано не было (Таблица 4).

Таблица 4

**Поствакцинальные реакции, возникшие у детей в возрасте 6-12 лет в первые 7 дней после иммунизации вакциной Ваксигрип**

Поствакцинальные реакции	Количество добровольцев (n=20)	
	абс.	%
Отсутствие реакций	20	100
Наличие реакций	0	0

Таблица 5

**Нежелательные явления, возникшие у детей в возрасте 6-12 лет после иммунизации вакциной «Ультрикс»**

Нежелательные явления	Количество добровольцев (n=20)	
	абс.	%
Отсутствие нежелательных явлений	19	95
Наличие нежелательных явлений	1	5

Таблица 6

**Нежелательные явления, возникшие у детей в возрасте 6-12 лет, после иммунизации вакциной «Ваксигрип»**

Нежелательные явления	Количество добровольцев (n=20)	
	абс.	%
Отсутствие нежелательных явлений	19	95
Наличие нежелательных явлений	1	5

Описание поствакцинальных реакций с 1-го по 7 день после вакцинации.

Доброволец № 017 – средней степени выраженности местная реакция в виде припухлости (2 балла) в месте введения, возникшая на 3-й день после иммунизации вакциной «Ультрикс» (сохранялась в течение 3 дней), вероятно связана с вакцинацией.

Описание нежелательных явлений несвязанных с вакцинацией.

Доброволец № 019 – на 9-й день после вакцинации жалобы на насморк(1балл), температура тела при этом не повышалась. По данным анамнеза и осмотра был поставлен диагноз «острый ринит». Был назначен «Софрадекс» (1 кап\*3 раза в день, курс 7 дней) и «Аквамарин». Симптомы сохранялись в течение 3 дней. С вакцинацией данное заболевание не связано. Прививался вакциной «Ультрикс».

Доброволец № 038 – на 13-й день после вакцинации жалобы на слабовыраженные кашель (1 балл) и насморк (1 балл) продолжительностью 5 дней, повышение температуры тела до 38 0 С (2 балла) в течение 2 дней. По данным анамнеза и осмотра был поставлен диагноз «ОРВИ». Были назначены «Бромгексин» (2 мг\*3 раза в день), «Нурофен»(по 5 мл при высокой температуре тела), «Нафтизин» (1 кап\*3 раза в день) «Арбидол» (1 таб\*3 раза в день, курс 7 дней). Возникновение заболевания с вакцинацией не связано. Прививался вакциной «Ваксигрип».

Оценка безопасности вакцины

Оценка безопасности вакцины проводилась на основе мониторинга за показателями общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, в сроки: до вакцинации, на 7 день и на 21 день после вакцинации и общего IgE до вакцинации и на 21 день после вакцинации (таблицы №№ 6, 7, 8). Результаты общего анализа крови представлены в таблице 6.

При анализе показателей общего анализа крови существенных изменений в динамике наблюдения до вакцинации, на 7 и 21 день после вакцинации не выявлено. Все показатели находились в пределах нормы. Достоверных различий между исследуемыми группами детей, привитых вакцинами «Ультрикс» и «Ваксигрип» не отмечалось ( $p>0,05$ ).

Таблица 7

## Клинические показатели общего анализа крови

Показатели (норма)	До вакцинации M±m		7 сутки M±m		21 сутки M±m		норма
	Ультрикс	Ваксигрип	Ультрикс	Ваксигрип	Ультрикс	Ваксигрип	
Гемоглобин	134,8±2,1	133,3±1,7	133,5±2,1	135,5±2,1	132,8±1,7	137,9±3,4	110,0-145 г/л
Цветовой показатель	29,6±0,3	30±0,2	30,1±0,2	29,4±0,3	29,6±0,1	29,4±0,2	0,9-1,0
Эритроциты	4,5±0,1	4,4±0,1	4,4±0,1	4,6±0,1	4,4±0,1	4,5±0,1	3,5- 4,7×10 <sup>12</sup> /л
Лейкоциты	7,1±0,3	6,9±0,2	7,1±0,3	8±0,2	8±0,2	8,4±0,3	4,5- 10,0×10 <sup>9</sup> /л
Базофилы	0	0	0	0	0	0	0-1%
Палочкоядерные	1,4±0,1	1,6±0,1	1±0,1	1,5±0,1	1,2±0,1	1,4±0,1	0,5-5,0%
Сегментоядерные	57±1,5	54,4±0,6	53,2±1,4	53,6±1,5	51,4±0,6	52,3±1,2	35,0-65,0%
Эозинофилы	2,9±0,4	2,4±0,3	3,6±0,3	2,1±0,2	3,3±0,4	3,4±0,2	0,5-5,0%
Лимфоциты	33,5±1,3	34,6±0,7	38,1±1,3	37,6±1,4	38,9±0,4	37,1±1,1	24,0-54,0%
Моноциты	5,1±0,3	6,8±0,4	4,5±0,2	5,1±0,3	5,3±0,3	4,9±0,2	2,0-10,0%
СОЭ	6,8±0,7	4,8±0,3	6,9±0,6	7,4±0,5	7,4±0,5	7,7±0,5	4,0-10,0 мм/ч

Результаты биохимических показателей крови представлены в таблице 8.



Таблица 8

## Биохимические показатели крови

Показатели (норма)	До вакцинации M±m		7 сутки M±m		21 сутки M±m		норма
	Ультрикс	Ваксигрип	Ультрикс	Ваксигрип	Ультрикс	Ваксигрип	
АЛТ	24±0,0,9	22,6±1,5	23,2±1,2	25,4±1,0	33,5±0,6	23,7±0,9	5,0 – 42,0 Ед/л
АСТ	30,8±0,8	29,4±1,7	31,2±1,3	40,1±1,3	28,3±1,1	35±1,1	6,0 – 48,0 Ед/л
Билирубин общий	9,8±0,3	10,4±0,3	10,7±0,3	11,8±0,3	10,3±0,3	12±0,3	3,4- 20,7 мкм/л
Креатинин	67±1,7	65,9±1,7	72,3±1,3	65,6±1,3	71,2±0,8	75,2±0,8	35,0-110,0 мкмоль/л
Щел. Фосфатаза	318,6±32,8	330±32,8	242,8±16,8	350,9±16,8	238,1±15,1	261,3±15,1	до 900,0 г/л
Мочевина	3,9±0,3	4±0,3	3,9±0,1	3,6±0,1	4,0±0,1	4,1±0,1	2,2-7,2 Моль/л
Общий белок	65,5±1,1	66,2±1,1	71,2±1,5	68,8±1,5	69,3±1,1	70,2±1,1	62,0-82,0 г/л
СРБ	0	0	0	0	0	0	

При анализе биохимических показателей крови существенных изменений не выявлено, все показатели находились в пределах нормы, как перед вакцинацией, так и через 7 и 21 сутки после вакцинации. Достоверных различий между исследуемыми группами детей, привитых вакцинами «Ультрикс» и «Ваксигрип» не отмечалось ( $p>0,05$ ).

#### Общий анализ мочи

Результаты общего анализа мочи показали, что существенных изменений в динамике наблюдения и отклонений от нормы не наблюдалось.

Достоверных различий между исследуемыми группами детей, привитых вакцинами «Ультрикс» и «Ваксигрип» не отмечалось ( $p>0,05$ ).

Оценка безопасности проводилась по результатам изучения влияния вакцины на содержание IgE в сыворотке крови (Таблица 9).

Таблица 9

**Динамика и уровни общего IgE в сыворотках крови детей в возрасте 6-12 лет (МЕ/мл)**

Сроки взятия проб	M±m MEg/мл (N≤130)		Число наблюдаемых (%) с указанным уровнем и динамикой									
			Уровень, %				Динамика, %					
			N		>N		↑		↓		↔	
Ультрикс	Ваксигрип	У	В	У	В	У	В	У	В	У	В	
До вакцинации	252,2±29,1	182,6±20,7	5	0	5	0						
21 день	143,1±25,9	128,9±8,4	0	5	0	5	0	5	5	5		

Где «У»-Ультрикс, «В» - Ваксигрип

Исходно высокие показатели общего IgE наблюдавшиеся до вакцинации у 55% детей, привитых вакциной «Ультрикс» и у 60% детей привитых вакциной «Ваксигрип» вероятно обусловлены региональными особенностями районов проживания, где проводился набор детей-добровольцев (неблагоприятная экологическая обстановка). К 21 дню поствакцинального периода произошло достоверное снижение среднего уровня общего IgE в 1,8 раз после иммунизации вакциной «Ультрикс» и в 1,4 раза после иммунизации вакциной «Ваксигрип» ( $p<0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости, низкой реактогенности и высоком профиле безопасности вакцины Ультрикс.

### Оценка иммуногенной активности вакцин.

Иммуногенную активность вакцин оценивали, исследуя парные сыворотки крови добровольцев, взятые до вакцинации и через 21 день после иммунизации, в реакции торможения гемагглютинации. Исследования проводили в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов НИИ гриппа.

Однократная внутримышечная иммунизация детей вакциной «Ультрикс» позволила обеспечить следующие показатели иммуногенности к вирусам гриппа серотипов H1N1, H3N2 и В (таблица 9) соответственно:

- уровень сероконверсии 60%, 80% и 40%;
- уровень серопротекции 95%, 90% и 60%;
- кратность прироста титров антител 4,0, 5,3, 2,5.

Таблица 9.

Иммуногенная активность гриппозных вакцин Ультрикс и Ваксигрип у детей в возрасте 6-12 лет

Антиген	Число детей Абс./% (95% ДИ)	Уровень серо-конверсии Абс./% (95% ДИ)	Среднегеометрические титры антител		Фактор серо-конверсии (95% ДИ)	Уровень серо-протекции Абс./% (95% ДИ)
			1-я проба (95% ДИ)	2-я проба (95% ДИ)		
Ультрикс						
А/Калифорния/07/09 (H1N1)	21	13/61,9 (40,9-79,2)	36,2 (23,1-56,7)	154,6 (110,3-216,3)	4,0	20/95,2 (7,3-99,2)
в т.ч. с/н	6/28,6 (13,8-50,0)	5/83,3 (43,6-97,0)	10,0 (5,2-19,1)	142,5 (40,7-498,3)	14,3	5/83,3 (43,6-97,0)
А/Висконсин/15/09 (H3N2)	21	17/81,0 (60,0-92,3)	22,8 (15,4-33,8)	119,4 (81,5-174,9)	5,2	19/90,5 (71,1-97,3)
в т.ч. с/н	15/71,4 (50,0-86,2)	13/86,7 (62,1-96,3)	15,2 (11,9-19,3)	97,0 (64,9-144,5)	6,4	13/86,7 (62,1-96,3)
В/Брисбен/33/08	21	9/42,9 (24,5-	10,0 (7,3-13,3)	22,8 (17,0-30,6)	2,3	9/42,9 (24,5-63,5)
в т.ч. с/н	20/95,2 (77,3-99,2)	9/45,0 (25,8-65,8)	9,3 (6,9-12,5)	22,2 (16,4-30,0)	2,4	8/40,0 (21,9-61,3)
Ваксигрип						
А/Калифорния/07/09 (H1N1)	21	15/71,4 (50,0-86,2)	25,2 (13,9-45,5)	165,2 (107,6-253,6)	6,6	20/95,2 (77,3-99,2)
в т.ч. с/н	12/57,1 (36,5-75,5)	5/41,7 (19,3-68,0)	9,4 (6,3-14,0)	142,5 (76,7-264,1)	15,1	11/91,7 (64,6-98,5)
А/Висконсин/ 15/09 (H3N2)	21	10/47,6 (28,3-67,6)	32,8 (23,2-46,4)	91,2 (66,9-124,2)	2,8	19/90,5 (71,1-97,3)
в т.ч. с/н	10/47,6 (28,3-67,6)	8/80,0 (49,0-94,3)	16,3 (12,8-20,6)	85,7 (47,3-155,0)	5,3	8/80,0 (49,0-94,3)
В/Брисбен/33/08	21	9/42,9 (24,5-63,5)	8,5 (5,4-13,4)	20,6 (15,7-27,1)	2,4	8/40,0 (20,8-59,1)
в т.ч. с/н	17/81,0 (60,0-92,3)	9/52,9 (31,0-73,8)	5,4 (4,6-6,4)	19,2 (13,9-26,4)	3,5	6/33,3 (17,3-58,7)

с/н - серонегативные

Оценка иммуногенной активности вакцин показала, что однократная внутримышечная иммунизация детей вакциной Ультрикс 45мкг позволила обеспечить следующие показатели иммуногенности: уровень сероконверсии в 61,9% (95% ДИ 40,9-79,2) к вирусам гриппа А(Н1N1), в 81% (95% ДИ 60,0-92,3) к вирусам гриппа А(Н3N2), и в 42,9% (95% ДИ 24,5-63,5) к вирусам гриппа В; уровень серопротекции 95,2% (95% ДИ 7,3-99,2) к вирусам гриппа А(Н1N1), 90,5% (95% ДИ 71,1-97,3) к вирусам гриппа А(Н3N2) и 42,9% (95% ДИ 24,5-63,5) к вирусам гриппа В; а кратность прироста титров антител соответственно 4,0, 5,2, 2,3. У детей привитых препаратом сравнения Ваксигрип установлены следующие показатели иммуногенности к вирусам гриппа: уровень сероконверсии 71,4% (95% ДИ 50,0-86,2) к вирусам гриппа А(Н1N1), 47,6% (95% ДИ 28,3-67,6) к вирусам гриппа А(Н3N2) и 42,9% (95% ДИ 24,5-63,5) к вирусам гриппа В; уровень серопротекции составил 95,2% (95% ДИ 77,3-99,2) к вирусам гриппа А(Н1N1), 90% (95% ДИ 71,1-97,3) к вирусам гриппа А(Н3N2) и 40% (95% ДИ 20,8-59,1) к вирусам гриппа В; кратность прироста антител соответственно 6,3 к вирусам гриппа А(Н1N1), 2,7 к вирусам гриппа А(Н3N2) и 2,4 к В вирусам гриппа.

Анализ полученных результатов иммунологической активности у детей с исходными титрами антител к вирусным антигенам <20 показал, что у детей привитых вакциной Ультрикс уровень сероконверсии к антигенам вирусов гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В составил 83,3% (95% ДИ 43,6-97,0), 86,7% (95% ДИ 62,1-96,3), 52,9% (95% ДИ 31,0-73,8); уровень серопротекции 83,3% (95% ДИ 43,6-97,0), 86,7% (95% ДИ 62,1-96,3), 40,0% (95% ДИ 21,9-61,3); фактор сероконверсии 14,3, 6,4 и 2,4.

Полученные результаты иммуногенности вакцины Ультрикс показали, что у всех наблюдаемых, в т.ч. серонегативных, по отношению к антигенам вирусов гриппа сопоставимы с показателями, полученными при иммунизации вакциной Ваксигрип.

Таким образом в результате проведенных исследований выявлено, что вакцина Ультрикс 45мкг при применении у детей в возрастной группе от 6 до 12 лет безопасна, обладает хорошей переносимостью, выраженной иммуногенной активностью в отношении вирусов гриппа типа А, но меньшей в отношении вирусов гриппа В сходной как у изучаемой вакцины, так и вакцины сравнения.

В данном клиническом исследовании в качестве сравнения была использована вакцина «Ваксигрип». Однократная внутримышечная иммунизация детей препаратом сравнения позволила обеспечить следующие показатели иммуногенности к вирусам гриппа серотипов (Н1N1), (Н3N2) и В соответственно:

уровень сероконверсии 70%, 45% и 55%;  
уровень серопротекции 95%, 90% и 40%;  
кратность прироста антител 6,3, 2,7 и 2,6

Как видно из приведенных результатов показатели иммуногенности вакцины «Ультрикс» сопоставимы с показателями, полученными при иммунизации вакциной «Ваксигрип».

#### **Выводы:**

1. Клинические исследования инактивированной расщепленной гриппозной трехкомпонентной вакцины Ультрикс® с антигенной нагрузкой 45 мкг и препарата сравнения вакцины Ваксигрип с антигенной нагрузкой 45 мкг проведены в соответствии с требованиями Надлежащей Клинической практики (GCP).

2. Результаты изучения общих и местных реакций впервые 7 дней у добровольцев, привитых вакцинами Ультрикс® и Ваксигрип, свидетельствует о хорошей переносимости, ареактогенности и безопасности обеих вакцин для детей 6 -12 лет. Вакцинация не сопровождалась развитием местных и общих поствакцинальных реакций, ухудшением самочувствия, не вызывала потери работоспособности привитых.

3. Не выявлено влияния вакцинации на показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи. Достоверных различий между исследуемыми группами детей, привитых вакцинами «Ультрикс» и «Ваксигрип» не отмечалось ( $p>0,05$ ).

4. Изначально высокие показатели уровня общего IgE у детей в обеих группах наблюдения к 21 дню поствакцинального периода достоверно снизились в 1,8 раз после иммунизации вакциной «Ультрикс» и в 1,4 раза после иммунизации вакциной «Ваксигрип» ( $p<0,05$ ).

5. После иммунизации вакциной Ультрикс® уровень сероконверсии к вирусам гриппа серотипов H1N1, H3N2 и В был равен 61,9%, 81% и 42,9%; уровень серопротекции – 95,2%, 90,5% и 42,9%; кратность прироста титров антител соответственно 4,0, 5,2, 2,3.

6. После иммунизации препаратом сравнения - Ваксигрип - показатели иммуногенности к вирусам гриппа серотипов H1N1, H3N2 были следующими - уровень сероконверсии- 71,4%, 47,6% и 42,9%; уровень серопротекции – 95,2%, 90% и 40%; кратность прироста антител- кратность прироста антител соответственно 6,3, 2,7 и 2,6.

7. У серонегативной группы детей (исходные титры антител к вирусным антигенам  $\leq 20$ ) после вакцинации препаратом Ультрикс уровень сероконверсии к антигенам вирусов гриппа А(H1N1), А(H3N2) и В составил

83,3%, 86,7%, 52,9%; уровень серопротекции 83,3%, 86,7% , 40,0%, фактор сероконверсии 14,3, 6,4 и 2,4.

8. Иммуногенность вакцины Ультрикс 45мкг сопоставима с таковой при иммунизации вакциной Ваксигрип, у всех наблюдаемых добровольцев, в т.ч. серонегативных по отношению к антигенам вирусов гриппа.

### **Клиническое исследование (III фаза).**

Для изучения профилактической эффективности вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной на основании разрешения Федерального комитета по этике и разрешения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития №436 от 29 октября 2007 года была проведена III фаза клинических исследований на следующих аккредитованных исследовательских базах:

1. ГУ Научно-исследовательский институт гриппа РАМН (ГУ НИИ гриппа РАМН, г.Санкт-Петербург)
2. Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера (ПМА им. академика Е.А. Вагнера, г.Пермь)
3. Сибирский государственный медицинский университет Росздрава (СибГМУ, г. Томск).

В многоцентровом, контролируемом, проспективном, рандомизированном исследовании приняли участие 5611 добровольцев (мужчины и женщины) в возрасте от 18 лет и старше, рандомизированные в две группы в соотношении 1,2:0,8. Основная группа добровольцев 3107 человек (группа вакцинированных) была привита вакциной гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной, группа наблюдения численностью 2504 человека не прививалась гриппозными вакцинами (группа невакцинированных).

#### Критерии иммуногенности вакцин против гриппа человека (СРМРЕМЕА, СРМР/ЕWР/1045/01)

Критерий иммуногенности	Возрастная группа	
	18-60 лет	старше 60 лет
Фактор сероконверсии (повышение средних геометрических титров антител на 21 день по сравнению с исходным уровнем), выражен в кратности увеличения	более 2,5	более 2,0
Уровень сероконверсии (отношение количества добровольцев, у которых титр антител повысился более, чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем, и у которых на 21 день титр не меньше 40)	более 40 %	более 30 %

Уровень серопротекции (процент добровольцев, у которых титр антител более 40 к 21 дню после проведения вакцинации)	более 70 %	более 60 %
--	------------	------------

Профилактическую эффективность вакцины оценивали по двум показателям:

**ИНДЕКС ЭФФЕКТИВНОСТИ:**  $K = b / a$  где,

$K$  – индекс эффективности,

$a$  – заболеваемость на 1000 среди вакцинированных,

$b$  – заболеваемость на 1000 среди невакцинированных.

**КОЭФФИЦИЕНТ ЭФФЕКТИВНОСТИ:**

$E = 100 * (b - a) \% / b$

где,  $E$  – коэффициент эффективности,

$a$  – заболеваемость среди вакцинированных,

$b$  – заболеваемость среди невакцинированных.

В случае заболевания и лабораторного подтверждения диагноза «Грипп» у добровольцев была сопоставлена заболеваемость, оценены клиническое течение и тяжесть заболевания, возникновение осложнений.

В основной и контрольной группах добровольцев на всем протяжении исследования проводили оценку заболеваемости и тяжести клинического течения гриппа, а также осуществляли дифференциальную диагностику гриппа с другими вирусными и бактериальными инфекциями. Грипп диагностировали на основании клинических данных, а именно, выявления основных симптомов: высокая температура, достигающая 39-40 °С, длительностью около 3-4 дней; озноб; насморк; першение и боль в горле; сухой, лающий кашель, который сохранялся в течение 2 недель; общая выраженная слабость, недомогание, разбитость; боль и «ломота» в мышцах и суставах; одышка; боль при движении глаз; конъюнктивит.

Кроме того, для подтверждения клинического диагноза грипп среди вакцинированных и невакцинированных участников исследования проведены лабораторно-серологические исследования парных сывороток в первые дни заболевания и через 14-21 день, а также оценены клиническое течение и тяжесть заболевания.

Общая продолжительность наблюдения для каждого участника клинического исследования составила не менее 6 месяцев.

Проведенный анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в эпидемический сезон 2007-2008 гг. у привитых добровольцев и наблюдательной группы (невакцинированные) в г. Санкт-Петербург, Томске и Пермь, позволил рассчитать профилактическую эффективность новой



отечественной инактивированной расщепленной гриппозной вакциной. Коэффициент эффективности вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной в отношении лабораторно-подтвержденного гриппа составляет 86,5 %, а индекс эффективности 7,4.

В России недавно проводилась оценка профилактической эффективности вакцинации против гриппа взрослого работоспособного населения вакциной «Инфлювак» (фирма «Солвей Фарма», Голландия). В результате этого исследования было показано, что индекс эффективности этой вакцины составил 4,6, а коэффициент эффективности – 78,5%. В 2004-2005 г.г. в США проводилось сравнительное изучение профилактической эффективности различных вакцин. В этом исследовании была испытана инактивированная расщепленная вакцина «Флюзон» фирмы «Санофи Пастер» (американский вариант вакцины «Ваксигрипп»), и было показано, что коэффициент эффективности этой вакцины составил 75%. В 2005-2006 г.г. теми же исследователями было проведено новое сравнительное исследование профилактической эффективности тех же вакцин, включая вакцину «Флюзон». В этом исследовании было показано, что коэффициент эффективности вакцины «Флюзон» составил только 54%.

В рамках многоцентрового клинического исследования, дополнительно проводилось изучение иммуногенности вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной на 21, 90 и 180 сут.

Сыворотки крови добровольцев, предварительно обработанные РДЕ оценивали в РТГА. В результате проведенных исследований подтверждена высокая иммуногенность вакцины и доказано сохранение протективных титров антител у вакцинированных добровольцев в течение 180 дней. Полученные данные подтверждают результаты сравнительных клинических исследований виросомальных гриппозных вакцин (deBruijn, 2005, deBruijn, 2007).

Высокие показатели профилактической эффективности новой вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной по сравнению с зарубежными и отечественными расщепленными и субъединичными вакцинами обусловлены несколькими причинами:

1. Расщепленная вакцина «Ваксигрипп» и субъединичная вакцина «Инфлювак» не содержат в своем составе виросом. Согласно результатам морфологического анализа доказано, что изучаемая вакцина гриппозная виросомальная расщепленная инактивированная является виросомальной. По данным литературы презентация поверхностных антигенов вируса гриппа (гемагглютинина и нейраминидазы) в составе виросом существенно изменяет иммуногенность этих антигенов для вакцинированных людей. Было

показано, что виросомальная вакцина «Инфлексал В» (фирма «Берна Биотех», Швейцария) обладала более высокой иммуногенностью по сравнению с традиционными расщепленными вакцинами второго поколения, в частности, по сравнению с расщепленной вакциной «Флюарикс» (фирма ГлаксоСмитКляйн Биолоджикалс, Бельгия). Кроме того, показано, что антигены вируса гриппа в составе виросом способны индуцировать не только гуморальный, но и клеточный иммунитет. Известно, что клеточный иммунитет является более кросс-реактивным для дрейфующих эпидемических штаммов вируса гриппа, а также является одним из существенных факторов защиты людей от заболевания гриппом. Способность индуцировать клеточный иммунитет является одним из существенных факторов увеличения профилактической эффективности новой вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной.

2. Показатели длительности сохранения поствакцинального иммунитета у добровольцев, привитых вакциной гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной, были существенно выше, по сравнению с аналогичным показателем у привитых вакциной «Ваксигрипп», что обусловлено наличием виросом в составе вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной и их адьювантными свойствами. Это подтверждается данными литературы относительно зарубежных виросомальных вакцин (Bruijn I.A., 2005; Huckriede A, 2005). Увеличение длительности поствакцинального иммунитета влияет на увеличение профилактической эффективности вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной

3. В состав вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной входят поверхностные антигены, представленные в виде виросом, а также внутренние антигены вируса гриппа (белок нуклеокапсида и мембранного белка), выделенные с помощью оригинальной технологии, которая позволила максимально сохранить их биологическую и иммунохимическую нативность. Из литературы известно, что добавление в состав вакцины «Ваксигрипп» мембранного белка вируса гриппа, выделенного с максимальным сохранением нативности, существенно усилило протективную способность вакцины в опытах на лабораторных животных. Сравнение методики выделения мембранного белка с технологическим регламентом вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной дает основания утверждать, что мембранный белок в составе вакцины соответствует по своим протективным свойствам мембранному белку, выделенному французскими авторами. Недавно

австрийскими учеными в ходе проведения клинических исследований на добровольцах из различных возрастных групп было показано, что мембранный белок вируса гриппа индуцирует клеточный иммунитет и увеличивает эффективность вакцинации против гриппа.

Таким образом, нативный мембранный белок в составе вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной может также быть одним из факторов увеличения профилактической эффективности вакцины.

В результате проведенных доклинических и клинических исследований было доказано, что «Вакцина гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной» является ареактогенным, безопасным и высокоиммуногенным профилактическим препаратом, а также обладает высокой профилактической эффективностью, что позволяет считать вакцину первой Российской виросомальной вакциной нового поколения, которая соответствует по всем показателям зарубежным виросомальным вакцинам. Высокая иммуногенность и способность индуцировать клеточный иммунитет позволяет считать виросомальные гриппозные вакцины наиболее оптимальными для ежегодной профилактической вакцинации населения против вируса гриппа.

### **Заключения экспертов по оценке безопасности и иммунологической эффективности вакцины**

Экспертиза качества, безопасности и клинической эффективности вакцины гриппозной виросомальной расщепленной инактивированной жидкой с целью регистрации в Российской Федерации проводилась в 2007 году в ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи Российская академия медицинских наук.

Заключение: отечественная инактивированная расщепленная гриппозная вакцина по показателям реактогенности, безвредности и иммуногенной активности соответствует критериям, предъявляемым к инактивированным гриппозным сезонным вакцинам как Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (МУ 3.3.2.1758-03), так и Комитетом патентованных медицинских продуктов Евросоюза (СРМР ЕМЕА, СРМР/ЕWP/1045/01). Полученные результаты позволяют рекомендовать данную вакцину к регистрации и медицинскому применению в Российской Федерации.

Экспертиза изменений и дополнений к нормативной документации, а также результаты клинических исследований проведенных на пожилых и детях проводилась в 2009-2010 гг. в ГУ НИИ вакцин и сывороток имени

И.И.Мечникова Российская академия медицинских наук. По результатам экспертизы было рекомендовано утвердить Изменения в нормативную документацию и в инструкцию по применению вакцины.