

## Результаты клинического исследования по оценке безопасности и эффективности полимер-субъединичной адъювантной гриппозной вакцины при сочетанном применении иммуномодулятора у лиц 60 лет и старше

В.В. Романенко<sup>1</sup> (Romanenko.V47@gmail.com), И.В. Осипова<sup>2</sup>, Д.А. Лиознов<sup>3</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>4</sup>, А.В. Анкудинова<sup>5</sup>, Т.В. Чебыкина<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

<sup>2</sup> ООО «АСКО-МЕД-ПЛЮС», Барнаул

<sup>3</sup> ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

<sup>5</sup> МУ «Клинико-диагностический центр», Екатеринбург

<sup>6</sup> МАУЗ «Центральная городская больница № 3», Екатеринбург

### Резюме

Результаты клинического исследования доказали высокий профиль безопасности, ареактогенности, иммунологической и клинико-эпидемиологической эффективности вакцины Гриппол® плюс при иммунизации населения старше 60 лет. Иммуногенность вакцины соответствовала международным критериям СРМР, предъявляемым к вакцинным препаратам для возрастной группы 60 лет и старше. Не обнаружены статистически значимые различия в частоте общих и местных реакций и иммунного ответа в группах вакцинированных Гриппол® плюс с предварительным использованием препарата Полиоксидоний® или плацебо. Уровень заболеваемости ОРВИ в возрастной группе 60 лет и старше, иммунизированных вакциной Гриппол® плюс была вдвое ниже, что среди невакцинированных,  $p < 0,05$ .

Через 6 месяцев после вакцинации Гриппол® плюс вакцина соответствовала международным стандартам: к штамму A/California/7/2009(H1N1)-подобный в норме оставались все 3 показателя иммуногенности (сероконверсия, серопротекция и кратность нарастания титра антител), к штамму A/Victoria/36/2011(H3N2)-подобный и B/Wisconsin/1/2010-подобный только по одному показателю. Показатель сероконверсии к штамму A/Victoria/36/2011(H3N2)-подобный соответствовал международным критериям, только в группе привитых, принимавших Полиоксидоний®. К штамму B/Wisconsin/1/2010 международным критериям соответствовал показатель серопротекции в обеих группах. Курс терапии с использованием препарата Полиоксидоний® (таблетки) перед вакцинацией приводил к значительному снижению числа эпизодов обострения хронического заболевания дыхательных путей в течение последующего периода наблюдения по сравнению с привитыми и непривитыми.

**Ключевые слова:** грипп, пожилые люди, профилактика гриппа вакциной, иммуномодулятор

### Clinical Study of Safety and Efficacy of a Polymer-Subunit Adjuvant Influenza Vaccine Applied in Combination with an Immune Modulator in People Aged 60 and Over

V.V. Romanenko<sup>1</sup> (Romanenko.V47@gmail.com), I.V. Osipova<sup>2</sup>, D.A. Lioznov<sup>3</sup>, S.Yu. Martsevich<sup>4</sup>, A.V. Ankudinova<sup>5</sup>, T.V. Chebykina<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Establishment of Higher Education «Ural State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg

<sup>2</sup> LLC «ASKO-MED-PLUS», Barnaul, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution «State Research Center of Preventive Medicine» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>4</sup> State Budgetary Educational Establishment of Higher Professional Education «First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

<sup>5</sup> Municipal Autonomous Establishment «Clinical Diagnostic Center», Yekaterinburg, Russia

<sup>6</sup> Municipal Autonomous Public Health Establishment «Central City Hospital No.3», Yekaterinburg, Russia

## Abstract

**Relevance.** In Russia, acute respiratory viral infections (ARVI) account for 93% of all infectious diseases. Flu is more serious disease than many ARVI. Flu especially dangerous for people aged 60 years or older, for the reason that they have a weakened immune system, and as a rule there are chronic diseases. Vaccination is the most effective way to prevent flu. In the Sverdlovsk region of long-term epidemiological monitoring has shown that vaccines can provide protection for up to 92% of persons from some social and age groups. Vaccination of elderly has features because of decline of cellular and humoral immune response to foreign antigens. There is evidence that the addition to the inactivated influenza vaccine immunomodulators immunogenicity of vaccines increased significantly.

**Goal.** To evaluate the effectiveness of the vaccine Grippol® plus with immunomodulator Polyoxidonium® for elderly people aged 60 and older

**Materials and method.** Medical immunobiological drug Grippol® plus –three valency inactivated polymer-subunit influenza vaccine produced by LLC «Scientifically Production Association Petrovax Farm»: 5 microgram hemagglutinin current strains of flu virus subtypes A(H1N1) and A(H3N2) and type B, 500 microgram immunoadjuvant Polioksidonium® in phosphate-salt buffer. The vaccine does not contain a preservative.

Polioksidonium® – immunomodulator produced by LLC «Scientifically Production Association Petrovax Farm», which contains as active substance 12 mg Polyoxidonium (azoximer bromide) in a mixture with excipients: mannitol, povidone, betakarotene – up to 18 mg; lactose, potato starch, stearic acid to produce tablets weighing 0.25 g.

Placebo – tablet in appearance and packaging are not different from Polioksidonium® produced by LLC «Scientifically Production Association Petrovax Farm» without the active substance and containing potato starch, stearic acid, polyvinylpyrrolidone, lactose monohydrate, betakarotene to obtain tablets with a weight of 0.25 g.

Study Design: A prospective open «case – control» randomized placebo-controlled study.

**Results.** Clinical study demonstrated a high safety and areactogenicity profile and immunologic, clinical and epidemiologic efficacy of the Grippol® plus vaccine in people aged 60 and over treated previously with Polyoxidonium® or placebo. Immunogenicity of the vaccine met all the criteria of the Committee for Proprietary Medicinal Products for all three flu virus stains in 21 – 28 days and 6 months after vaccination in both study cohorts. We found no statistically significant differences in the frequency of general and local reactions and immune response rate between the cohorts vaccinated with Grippol® plus with the prior use of Polyoxidonium® or placebo. The incidence rate of acute respiratory viral infections in the age group 60+ immunized with the Grippol® plus vaccine was twice as low as that among the non-vaccinated,  $p < 0.05$ .

**Keywords:** influenza, elderly people, prevention of influenza with a vaccine, an immune modulator

## Введение

Несмотря на впечатляющие достижения вакцинопрофилактики, грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по-прежнему остаются частой инфекционной патологией человека [1 – 2]. В России на их долю приходится до 93% всей инфекционной заболеваемости [1]. В отличие от многих ОРВИ грипп имеет более тяжелое течение с развитием осложнений, нередко приводящим к летальным исходам – наиболее часто в группах риска, особенно в группе лиц пожилого возраста [3 – 6]. К основным факторам риска летальных исходов в возрастной группе 60 лет и старше относят сердечно-сосудистые заболевания, диабет и ожирение [3, 5 – 6].

Наиболее эффективной профилактикой гриппа признана вакцинопрофилактика [7 – 9]. В Свердловской области, результатами многолетнего эпидемиологического надзора доказано, что противогриппозные вакцины способны обеспечить защиту до 92% лиц из отдельных социально-возрастных групп [10].

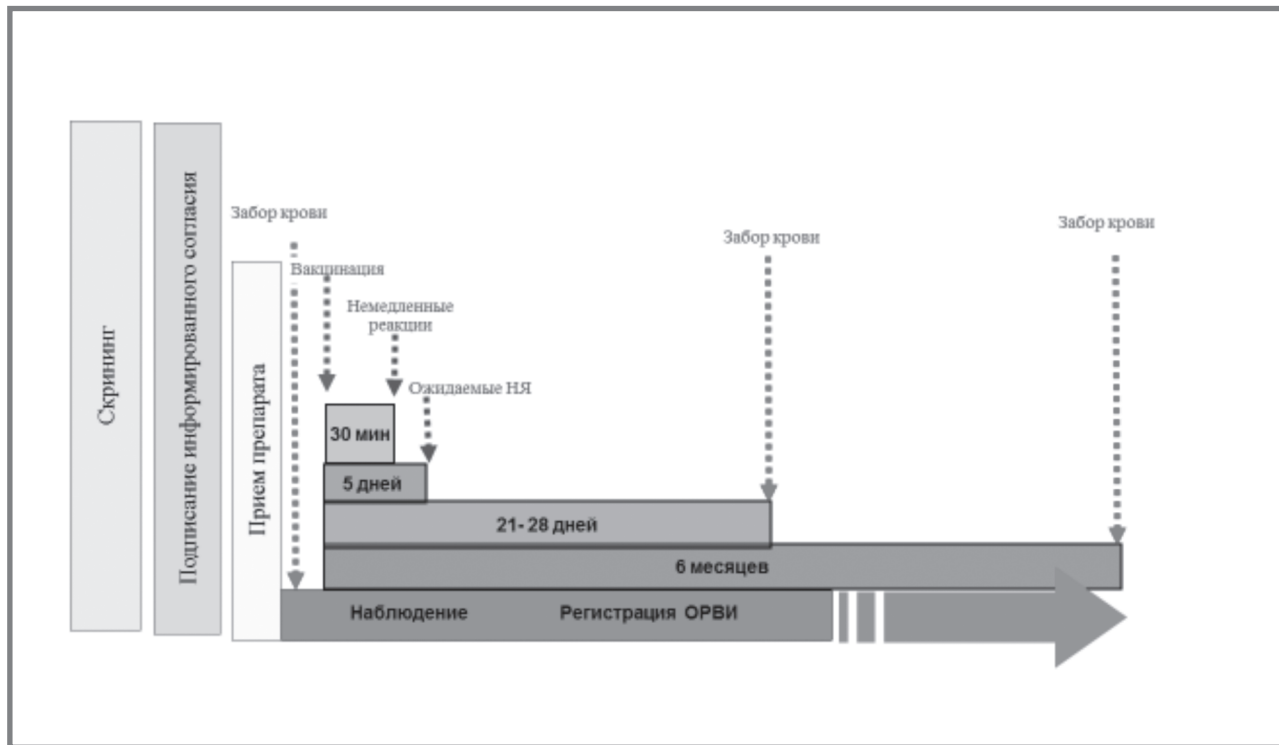
Следует отметить, вакцинация пожилых имеет свои особенности, обусловленные изменениями в системе врожденного и специфического иммунитета, которые проявляются в снижении клеточного

и гуморального иммунного ответа на чужеродные антигены [5 – 6, 11].

В ранее проведенных исследованиях показано, что иммунологический эффект препарата Полиоксидоний® связан с его способностью оказывать влияние на клетки врожденного иммунитета: нейтрофилы, моноциты/макрофаги, естественные киллеры и опосредованно – на клетки адаптивного иммунитета: В- и Т-лимфоциты [11, 12]. Это приводит к усилению функциональных свойств фагоцитов, киллеров, синтезу цитокинов, повышающих продукцию В-лимфоцитами антител, увеличивает функциональную активность Т-клеток [11, 12]. Имеются данные, что при добавлении к инактивированным гриппозным вакцинам иммуномодуляторов иммуногенность вакцин существенно повышается [11 – 14]. В частности, в работе Т.А. Бектимирова с соавт. показано, что применение иммуномодулятора Полиоксидоний® с вакциной Гриппол® у лиц старше 65 лет с ослабленной иммунной системой, обеспечивало более высокую защиту против гриппа даже при однократном интраназальном введении иммуномодулятора [11].

Вместе с тем, остаются актуальными исследования по оценке иммунологической и клинической эффективности, безопасности адьювантных

**Рисунок 1.**  
**Дизайн исследования**



полимер-субъединичных гриппозных вакцин с уменьшенным содержанием антигенов при назначении их пожилым. Не решен вопрос о целесообразности предварительного приема Полиоксидония лицами в возрасте 60 лет и старше с целью усиления иммунного ответа на введение вакцины против гриппа и снижения заболеваемости не только гриппом, но и ОРВИ.

**Цель данного исследования** – оценить эффективность и переносимость вакцины Гриппол® плюс пожилыми лицами от 60 лет и старше при сочетанном применении ее с иммуномодулятором Полиоксидоний®.

**Материалы и методы**

**Характеристика медицинского иммунобиологического препарата Гриппол® плюс** – гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина производства ООО «НПО Петровакс Фарм», которая представляет собой проективные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза) вирусов гриппа типа А и В, выращенных в аллантоисе куриных эмбрионов, связанные с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадьювантом Полиоксидоний®. Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А (Н1N1 и Н3N2) и типа В, 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний® в фосфатно-солевом буфере. Вакцина не содержит консерванта.

**Характеристика препарата Полиоксидоний®** – иммуномодулирующее средство производства ООО «НПО Петровакс Фарм», содержащее в каче-

стве активного вещества 12 мг Полиоксидония (МНН: азоксимера бромид) в смеси со вспомогательными веществами: маннитол, повидон, бетакаротен – до 18 мг; лактоза, крахмал картофельный, стеариновая кислота до получения таблетки массой 0,25 г.

**Характеристика препарата** сравнения – плацебо таблетки, по внешнему виду и упаковке не отличающиеся от таблеток Полиоксидония производства ООО «НПО Петровакс Фарм», не имеющие активного действующего вещества и содержащие крахмал картофельный, стеариновую кислоту, поливинилпирролидон, лактозу моногидрат, бетакаротен до получения таблетки массой 0,25 г.

Исследование проводилось с апреля 2012 по июль 2013 года на базе клинических центров МБУ ЦГБ № 7 (г. Екатеринбург), ООО «АСКО-МЕД-ПЛЮС» (г. Барнаул), Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (г. Москва).

**Дизайн исследования:** открытое проспективное типа «случай – контроль», рандомизированное в основной группе по двум схемам вакцинации с ослеплением по конечным точкам. После скринирования в исследование включали участников, соответствующих критериям включения: подписанное информированное согласие участника; лица обо-его пола в возрасте от 60 лет и старше; отсутствие вакцинации, предшествующей данному клиническому исследованию в эпидсезоне; отсутствие противопоказаний к вакцинации, предусмотренных

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика № 5 (90)/2016

инструкцией по применению Гриппол плюс® и препарата Полиоксидоний® (рис. 1). Всего в исследовании принял участие 721 человек. Включенные в исследование добровольцы были распределены на 3 группы:

- 1 группа – лица, отказавшиеся от вакцинации – 241 человек;
- 2 группа – лица, принимающие Полиоксидоний® до вакцинации в течение 5 дней по 12 мг 2 раза в день сублингвально за 20 минут до еды – 241 человек;
- 3 группа – лица, принимающие плацебо таблетки в течение 5 дней до вакцинации аналогично препарату Полиоксидоний® – 239 человек.

После подписания информированного согласия пациенты, подлежащие вакцинации, распределялись во 2-ю или 3-ю группы методом конвертов и в течение пяти дней принимали Полиоксидоний® или плацебо. На 6-й день перед вакцинацией проводился забор крови и, далее вводилась вакцина внутримышечно в дельтовидную мышцу. В течение 30 минут все привитые находились под медицинским наблюдением с целью выявления и регистрации немедленных поствакцинальных реакций. В последующие пять дней согласно протоколу за привитыми пациентами велось медицинское наблюдение для регистрации в случае возникновения местных и общих поствакцинальных реакций. Через 21 – 28 дней после вакцинации проводился забор крови для иммунологического исследования. В последующие 5 месяцев осуществлялся по телефону раз в пять дней контакт с привитыми с целью выяснения есть ли у них симптомы ОРВИ. При выявлении пациентов с симптомами ОРВИ осуществлялся выезд медицинского работника на дом для клинического и лабораторного обследования (забирался мазок из носа и зева для проведения ПЦР-диагностики). Информация о посещениях врача отражалась в амбулаторной карте.

Оценка безопасности была проведена по наличию/отсутствию общих (повышение температуры тела, недомогание, головная и мышечная боль, артралгия, насморк, нарушение сна, аппетита, тошнота, рвота, першение в горле) и местных реакции (боль и зуд в месте инъекции, покраснение, припухлость), а также нежелательных явлений. Реактогенность оценивали с 0-го по 5-й день поствакцинального периода, анализируя жалобы на любые общие и местные симптомы.

Оценку антигенной активности проводили, исследуя парные сыворотки в РТГА по общепринятой методике (до вакцинации на 21 – 28 день и через 6 месяцев после нее), определяя уровень антиагглютинирующих антител. Результаты сравнивали с требованиями международных стандартов CPMP (Committee Proprietary Medicinal Products – Комитета патентованных медицинских продуктов) ЕМЕА (European Medical Evaluation Agency – Европейское агентство развития медицинских продуктов),

CPMP/EWP/1045/01 (для лиц старше 60 лет гриппозная вакцина считается иммуногенной, если соответствует, по крайней мере, одному из критериев: уровень серопротекции  $\geq 60\%$ , уровень сероконверсий  $\geq 30\%$ , кратность нарастания титров антител  $\geq$  более 2,0).

Клинико-эпидемиологическая эффективность оценивалась по времени до возникновения первого заболевания и частоты регистрации заболеваемости ОРВИ/гриппа в период исследования. Диагноз «грипп» подтверждался лабораторно (серологически или ПЦР-диагностикой).

Кроме того, клиническую эффективность оценивали по разнице частоты госпитализаций по неотложным показаниям при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, рецидивирующих заболеваниях респираторного тракта (ларинготрахеиты, бронхиты, пневмонии и др.) в трех группах наблюдения.

Результаты исследования обрабатывались с использованием статистических методов:

- для количественных показателей в зависимости от распределения были определены значения описательной статистики, тест Краскела-Уоллиса, тест Уилкоксона;
- доверительный интервал (ДИ) был вычислен на основе t-распределения;
- проверка на нормальность распределения проводилась графически (построение диаграмм) и аналитически (тест Шапиро-Уилка);
- для частотных показателей использовали тест Фишера, дисперсионный анализ, t-тест.

### Результаты и обсуждение

Через 30 мин после вакцинации ни у одного вакцинированного участника не были отмечены ни местные, ни общие реакции. В течение последующих пяти дней местные реакции были зарегистрированы у 16,6% вакцинируемых, получивших Полиоксидоний®, и у 15,9% – плацебо ( $p > 0,05$ , табл. 1).

Из местных реакций регистрировались:

- боль при надавливании в месте инъекции – у 9,96% пациентов, получавших Полиоксидоний®, и у 8,79% – плацебо ( $p > 0,05$ );
- покраснение в месте инъекции (от 2 до 35 мм) – у 8,30% пациентов, получавших Полиоксидоний® и у 4,18% – плацебо ( $p > 0,05$ ), которое сохранялось не более 3-х дней и исчезало самостоятельно;
- зуд в месте инъекции – у 5,39% пациентов, принимавших Полиоксидоний® и у 6,69% – плацебо ( $p > 0,05$ );
- инфильтраты слабой степени выраженности (до 12 мм в диаметре) – у 4,98% пациентов, принимавших Полиоксидоний®, и у 2,09% – плацебо ( $p > 0,05$ ), которые сохранялись не более 3-х дней и исчезали самостоятельно.

При анализе частоты местных реакций после вакцинации в группах с предварительным приемом

**Таблица 1**  
Частота общих и местных реакций, зарегистрированных с 0-го по 5-й день наблюдения у привитых вакциной Гриппол® плюс

Сведения о реакциях	Гриппол® плюс (n = 479)		
	Кол-во пациентов, принимавших Полиоксидоний® (n = 241), абс. (%)	Кол-во пациентов, принимавших плацебо (n = 239), абс. (%)	p
Местные	40 (16,60)	38 (15,90)	> 0,05
Общие	53 (21,99)	53 (22,18)	> 0,05
Общие и местные	76 (31,54)	67 (28,03)	> 0,05

Полиооксидония или плацебо значимых отличий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Реакции проходили самостоятельно и не требовали дополнительного медицинского вмешательства, являясь нормальными вакцинальными реакциями.

Субъективные жалобы на общие реакции были зарегистрированы у 53 человек в каждой из 2-х групп наблюдения: в группе принимавших Полиоксидоний® – у 21,99%, в группе принимавших плацебо – у 22,18%,  $p > 0,05$  (см. табл. 1).

В группе с предварительным приемом Полиоксидония и в группе, получавшей плацебо, недомогание и головную боль отмечали соответственно 14,11 и 14,64%, 16,60 и 14,23% пациентов ( $p > 0,05$ ), продолжительность жалоб не превышала двух дней. После вакцинации участники исследования отмечали в 2,49 и 3,35% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ) боль в суставах, также относящуюся к субъективным общим реакциям.

Частота других субъективных жалоб (насморк, нарушение сна и аппетита, мышечные боли, першение в горле) не превышала 2,1% и статистически не отличались в группах принимавших Полиоксидоний® и плацебо ( $p > 0,05$ ), длительность их также была 1 – 2 дня.

Из объективных общих реакций – повышение температуры тела было зарегистрировано у 6 человек в каждой группе вакцинированных (2,49 и 2,51% принимавших Полиоксидоний® и плацебо соответственно,  $p > 0,05$ ). При этом у всех привитых повышение температуры тела было отме-

чено до субфебрильных значений ( $37,1^{\circ} - 37,5^{\circ}C$ ), что было расценено как слабая нормальная вакцинальная реакция. Температурные реакции возникли через день после вакцинации, продолжались 1 – 2 дня и чаще всего сопровождались недомоганием и головной болью длительностью до трех дней. Во всех случаях лечения не требовалось.

Все зарегистрированные общие реакции не вызвали клинически значимого нарушения самочувствия и не требовали дополнительного медицинского вмешательства. Ни у одного привитого не развилось сильных общих вакцинальных реакций или поствакцинальных осложнений.

Общее количество местных и системных реакций после вакцинации Гриппол® плюс зарегистрировано у 31,54% участников, принимавших Полиоксидоний® и у 28,03% – плацебо (см. табл. 1). Значимых различий между числом пациентов с местными и общими реакциями после вакцинации Гриппол® плюс в группе принимавших Полиоксидоний® или плацебо, не выявлено ( $p > 0,05$ , см. табл. 1).

В течение 6 месяцев наблюдения после вакцинации у участников исследования регистрировали ОРВИ, в том числе грипп и обострения хронических заболеваний верхних дыхательных путей (см. табл. 2): у 17,43% непривитых пациентов (42 человека, табл. 2), у привитых число заболевших было в 1,82 раза меньше в группе принимавших Полиоксидоний® и в 2 раза – плацебо.

При сравнении заболеваемости ОРВИ в группе вакцинированных с предварительным приемом

**Таблица 2.**  
Частота случаев ОРВИ

Невакцинированные абс. (%), n = 241	Вакцинированные	
	принимавшие Полиоксидоний абс. (%), n = 241	принимавшие плацебо абс. (%), n = 239
<b>Случаи ОРВИ</b>		
42 (17,43)	23 (9,54)*	20 (8,37)*

Примечание: \* $p < 0,05$  – значимые отличия по сравнению с группой невакцинированных.

**Таблица 3.**

**Частота регистрации обострений хронических заболеваний респираторного тракта**

Диагноз	Невакцинированные абс. (%), n = 241	Принимавшие Полиоксидоний® абс. (%), n = 241	Принимавшие плацебо абс. (%), n = 239
Обострения хронических заболеваний верхних дыхательных путей	15 (6,22)	3 (1,24)*	12 (5,02)

Примечание: \* $p < 0,01$  – значимые отличия по сравнению с группой невакцинированных.

препарата Полиоксидоний® (9,54%) и в группе с приемом плацебо (8,37%) достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 2).

Кроме этого, при оценке клинической эффективности было показано, что количество обострений хронических заболеваний верхних дыхательных путей в группе вакцинированных, принимавших сублингвально таблетки Полиоксидония, было в 5 раз ниже, чем в группе невакцинированных,  $p < 0,01$  (табл. 3) и в 4 раза ниже, чем в группе привитых, принимавших плацебо.

Разницы в количестве обострений хронических заболеваний верхних дыхательных путей в группе невакцинированных и в группе привитых, принимавших плацебо, не выявлено,  $p > 0,05$ .

Таким образом, 12 мг Полиоксидония в таблетках при сублингвальном применении оказывал иммуномодулирующее действие.

За период проведения исследования госпитализация потребовалась девяти пациентам, обратившимся за медицинской помощью по поводу обострений хронических заболеваний и травмы: 2 пациента (0,8%) из группы невакцинированных, 2 (0,8%) из группы привитых, принимавших Полиоксидоний®, и 5 пациента (2,1%) из группы привитых, принимавших плацебо. Статистически значимых различий между группами по частоте госпитализации не выявлено ( $p = 0,449$ , табл. 4). Во всех случаях нежелательных явлений врачами-исследователями установлено отсутствие причинно-следственной связи между госпитализацией и вакцинацией.

В ходе проведения исследования было зарегистрировано девять летальных исходов: 2 случая (0,8%) в группе невакцинированных, 3 случая

(1,2%) в группе привитых, принимавших Полиоксидоний®, и 4 (1,7%) – в группе привитых, принимавших плацебо таблетки. Статистически значимых различий между группами по частоте летальных исходов не выявлено ( $p = 0,654$ ). Причиной смерти стали: инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, острая недостаточность мозгового кровообращения. Во всех случаях серьезных нежелательных явлений врачами-исследователями установлено отсутствие причинно-следственной связи между летальным исходом и вакцинацией.

Результаты по оценке иммунологической эффективности вакцины Гриппол® плюс с предварительным приемом плацебо, также как и с приемом Полиоксидония, полученные через 21 – 28 дней после вакцинации, соответствовали международным критериям СРМР, предъявляемым к вакцинным препаратам для возрастной группы 60 лет и старше, к трем штаммам вируса гриппа. К штамму вируса гриппа A/California/7/2009(H1N1)-подобный в группе лиц 60 лет и старше, принимавших Полиоксидоний® среднее геометрическое титров антител (СГТА) после вакцинации увеличилось в 6,2 раза и составило 1/80, при этом у 78,7% привитых в крови определялся защитный уровень антител, а у 68,9% – зарегистрировано 4-кратное нарастание титра антител. В группе принимавших плацебо антитела в защитном титре определялись у 78,8% привитых, у 67,8% – отмечено 4-кратное нарастание титра антител при СГТА 1/78, что в 6,5 раз выше, чем до вакцинации. Статистически достоверных различий между двумя группами ни по одному показателю не выявлено (табл. 5).

**Таблица 4.**

**Тип и частота оказания медицинской помощи в стационаре пациентам в исследуемых группах**

Тип помощи	Невакцинированные абс. (%), n = 241	Вакцинированные, принимавшие Полиоксидоний абс. (%) n = 241	Вакцинированные, принимавшие плацебо абс. (%), n = 239	P (Fisher)
Экстренная госпитализация	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)	0,449
Плановая госпитализация	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
Оказание медицинской помощи в стационаре, лечение амбулаторно	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	
Всего	2 (0,8%)	2 (0,8%)	5 (2,1%)	0,449

**Таблица 5.**

**Результаты исследования сывороток крови, взятых до вакцинации и спустя 21 – 28 дней у лиц 60 лет и старше**

Штаммы вируса гриппа, актуальные в сезон 2012 – 2013 годы	Группы наблюдения	Количество парных сывороток	Сероконверсия, %	СГТА		Кратность нарастания титров АТ	Серопротекция, %
				до вакцинации	после вакцинации		
А/ California/7/2009(Н1N1)- подобный	Полиооксидоний®	235	68,9	13 11 – 15	80 67 – 95	6,2	78,7
	Плацебо	236	67,8	12 11 – 14	78 66 – 93	6,5	78,8
А/ Victoria/36/2011(Н3N2)- подобный	Полиооксидоний®	235	43,0	21 18 – 23	58 50 – 68	2,8	73,6
	Плацебо	236	49,2	16 14 – 18	55 47 – 66	3,4	67,4
В/Wisconsin®/1/2010- подобный	Полиооксидоний®	235	42,1	19 17 – 21	50 45 – 55	2,6	80,0
	Плацебо	236	39,0	19 17 – 21	49 44 – 54	2,6	79,7

К штамму вируса гриппа А/Victoria/36/2011(Н3N2)-подобный в группе принимавших Полиоксидоний® СГТА после вакцинации увеличилась в 2,8 раза и составила 1/58, при этом показатель серопротекции был равен 73,6%, сероконверсии – 43,0%. В группе принимавших плацебо значения показателей были сопоставимы, статистически достоверных различий не выявлено: СГТА – 1/55, что в 2,8 раза выше, чем до вакцинации, показатель серопротекции и сероконверсии составили 67,4 и 49,2% соответственно (см. табл. 5).

К штамму вируса гриппа В/Wisconsin/1/2010-подобный все показатели соответствовали международным требованиям (см. табл. 5): антитела в защитном титре определялись в группе, принимавших Полиоксидоний® – у 80,0%, а в группе принимавших плацебо – у 79,7% пациентов, показатель

сероконверсии в группах составил 42,1 и 39,0% соответственно. При этом в обеих группах СГТА увеличилась в 2,6 раза в сравнении с довакцинальным уровнем и составило в группе, принимавших Полиоксидоний® 1/50, а в группе, принимавших плацебо – 1/49. Статистически достоверных различий между двумя группами ни по одному показателю не выявлено.

Через 6 месяцев после вакцинации все показатели иммуногенности вакцины снижались, по сравнению с показателями на 21 – 28 день, что является закономерным для лиц пожилого возраста. Согласно критериям СРМР через 6 месяцев после иммунизации вакцина Гриппол® плюс соответствовала международным стандартам: к штамму А/California/7/2009(Н1N1)-подобный в норме оставались все 3 показателя

**Таблица 6.**

**Результаты исследования сывороток крови, взятых до вакцинации и через 6 месяцев после вакцинации, у лиц 60 лет и старше**

Штаммы вируса гриппа, актуальные в сезон 2012 – 2013 годы	Группы наблюдения	Количество парных сывороток	Сероконверсия, %	СГТА		Кратность нарастания титров АТ	Серопротекция, %
				до вакцинации	после вакцинации		
А/ California/7/2009(Н1N1)- подобный	Полиооксидоний®	231	51,1	13 11 – 15	47 67 – 95	3,6	59,3
	Плацебо	225	55,1	12 11 – 14	51 66 – 93	4,3	64,4
А/ Victoria/36/2011(Н3N2)- подобный	Полиооксидоний®	231	30,3	20	38 33 – 45	1,9	57,6
	Плацебо	225	24,2	16 14 – 18	35 30 – 41	2,2	53,8
В/Wisconsin/1/2010- подобный	Полиооксидоний®	231	21,7	19 17 – 21	34 30 – 37	1,8	61,9
	Плацебо	225	28,9	19 17 – 21	34 31 – 38	1,8	59,6

иммуногенности (сероконверсия, серопротекция и кратность нарастания титра антител). К штамму A/Victoria/36/2011(H3N2)-подобный в группе привитых, принимавших Полиоксидоний®, международным критериям соответствовал показатель сероконверсии; принимавших плацебо – сероконверсии и кратность нарастания титров антител. И к штамму B/Wisconsin/1/2010-подобный только по показателю серопротекции в обеих группах (табл. 6). К штамму B/Wisconsin/1/2010 международным критериям соответствовал показатель серопротекции в обеих группах (табл. 6).

К штамму вируса гриппа A/California/7/2009(H1N1)-подобный в группе лиц 60 лет и старше, принимавших Полиоксидоний®, СГТА через 6 месяцев после вакцинации была выше довакцинального уровня в 3,6 раза и составила 1/47, защитный уровень антител сохранялся у 59,3% привитых, 4-кратное нарастание титра антител – у 51,1%. В группе, принимавших плацебо, антитела в защитном титре сохранялись у 64,4% привитых, 4-кратное нарастание титра антител – у 55,1% при СГТА – 1/51, что в 4,3 раза выше, чем до вакцинации. Статистически достоверных различий между двумя группами ни по одному показателю не выявлено (см. табл. 6).

К штамму вируса гриппа A/Victoria/36/2011(H3N2)-подобный в группе принимавших Полиоксидоний® СГТА через 6 месяцев после вакцинации была выше довакцинального уровня в 1,9 раза и составила 1/38, показатель серопротекции находился на уровне 57,6%, сероконверсии – 30,3%. В группе, принимавших плацебо: СГТА – 1/35, что в 2,2 раза выше, чем до вакцинации, показатель серопротекции и сероконверсии составили 53,8 и 24,2% соответственно (см. табл. 6).

К штамму вируса гриппа B/Wisconsin/1/2010: антитела в защитном титре через 6 месяцев определялись в группе, принимавших Полиоксидоний® – у 61,9%, а в группе принимавших плацебо – 59,6%, показатель сероконверсии в группах составил 21,7 и 28,9% соответственно, а фактор сероконверсии – 1,8. Статистически достоверных различий между двумя группами вакцинированных ни по одному показателю иммуногенности не выявлено.

Таким образом, прием Полиоксидония® перед вакцинацией не повышает иммунные свойства вакцины. Разница в показателях серопротекции, сероконверсии и кратности нарастания титров антител в группах, привитых с предварительным приемом Полиоксидония или плацебо, статистически не достоверна. Однако предварительный курс

терапии Полиоксидонием значительно снижал количество случаев обострения хронических заболеваний дыхательных путей – как по сравнению с непривитыми, так и по сравнению с вакцинированными, принимавшими плацебо.

### Выводы

1. Результаты клинического исследования доказали высокий профиль безопасности, ареактогенности, иммунологической и клинико-эпидемиологической эффективности вакцины Гриппол® плюс при иммунизации населения старше 60 лет.
2. Показатель сероконверсии, серопротекции и кратность нарастания титров антител для всех трех штаммов соответствовали критериям СРМР через 21 – 28 дней после вакцинации в обеих группах.
3. Через 6 месяцев после вакцинации Гриппол® плюс вакцина соответствовала международным стандартам: к штамму A/California/7/2009(H1N1)-подобный в норме оставались все 3 показателя иммуногенности (сероконверсия, серопротекция и кратность нарастания титра антител), а к штамму A/Victoria/36/2011(H3N2)-подобный и B/Wisconsin/1/2010-подобный только по одному показателю. Показатель сероконверсии к штамму A/Victoria/36/2011(H3N2)-подобный соответствовал международным критериям, только в группе привитых, принимавших Полиоксидоний®. К штамму B/Wisconsin/1/2010 международным критериям соответствовал показатель серопротекции в обеих группах.
4. Достоверно значимых различий по частоте развития общих и местных реакций, а также по показателям иммунологической активности в группе привитых вакциной Гриппол® плюс с приемом плацебо в сравнении с группой привитых вакциной Гриппол® плюс с предварительным приемом препарата Полиоксидоний® или плацебо таблеток не выявлено.
5. Заболеваемость ОРВИ в группе лиц 60 лет и старше, привитых против гриппа вакциной Гриппол® Плюс, была в два раза ниже, чем среди непривитых, разница статистически достоверна.
6. Курс терапии Полиоксидонием (таблетки) перед вакцинацией приводил к значительному снижению числа эпизодов обострения хронического заболевания дыхательных путей в течение последующего периода наблюдения по сравнению как с привитыми, так и непривитыми.

### Литература

1. Курская О.Г., Шаршов К.А., Алексеев А.Ю., Гуляева М.А., Шестопалов А.М., Шестопалова Л.В. и др. Изучение местного действия, острой и хронической токсичности шприцевой формы инактивированной гриппозной вакцины Ультрикс на животных моделях. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015; 3 (82): 66 – 73.
2. Семенова Л.В. Эпидемиологические особенности современного гриппа и совершенствование тактики вакцинации населения: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2012.



3. Клинические рекомендации: грипп у взрослых. Клинические рекомендации. Научно-методическое издание. 2014. Доступно на: [http://www. Influenza.spb.ru/files/publications/influenza-adults-clinical – guidelines-2014.pdf](http://www.Influenza.spb.ru/files/publications/influenza-adults-clinical-guidelines-2014.pdf).
4. Каширина О.С., Черникова М.И., Васильев Ю.М. Сравнение иммуногенности и защитного эффекта живых холодадаптированных и инактивированных вакцин против гриппа типа А. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2015; 3: 38 – 46.
5. Салтыкова Т.С. Отсроченная смертность при гриппе и тактика вакцинопрофилактики этой инфекции среди лиц пожилого возраста. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2008; 2: 55 – 57.
6. Фельдблюм И.В., Меньшикова М.Г., Маркович Н.И. и др. Профилактическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа пациентов из групп риска на территории Пермского края. Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация (информационный бюллетень). 2008; 4 (54): 16 – 18.
7. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Фролова Н.В., Михеев В.Н., Рыжиков А.Б. и др. Влияние ежегодной иммунизации населения против гриппа на заболеваемость этой инфекцией в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 1 (86): 48 – 56.
8. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016 – 2017 Northern hemisphere influenza season. February 2016: 1 – 7.
9. Фельдблюм И.В., Полушкина А.В., Павроз К.А., Воробьева Н.Н., Исаева Н.В., Меньшикова М.Г. и др. Оценка реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности отечественной расщепленной гриппозной вакцины Грифор. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010; 3 (52): 63 – 67.
10. Романенко В.В., Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Анкудинова А.В., Семенова Л.В., Киячина А.С.. Влияние массовой иммунизации населения на эпидемический процесс гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (на примере Свердловской области). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 1 (86): 56 – 61.
11. Бектемиров Т.А., Горбунов М.А., Ельшина Г.А. Перспективы применения Полиоксидония с вакцинами против вирусных гепатитов и гриппа. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2001; 1: 63 – 65.
12. Васильев Ю.М. Адьюванты гриппозных вакцин – современное состояние. Журнал микробиологии. 2010; 1: 100–110.
13. Бурцева Е.И. Специфическая профилактика гриппа в условиях современного эпидемического процесса: Автореферат дис. ... д-ра. мед. наук. Москва; 2005.
14. Гендон Ю.З., Маркушин С.Г., Васильев Ю.М., Аكوпова И.И., Кривцов Г.Г. Повышение иммуногенности инактивированной вакцины из штамма вируса гриппа А/Калифорния/7/09 (H1N1) при использовании в качестве адьюванта хитозана и анализ антигенной специфичности этого штамма вируса гриппа. Журнал вирусологии. 2012; 1: 28 – 33.

## References

1. Kurskaya O.G., Sharshov K.A., Alekseev A.Y., Gulyaev M.A., Shestopalov A.M., Shestopalova L.V. et al. The study of local action, acute and chronic forms of syringe inactivated influenza vaccine Ultriks in animal models. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2015; 3 (82): 66 – 73 (in Russian).
2. Semenova L.V. Epidemiological features of modern influenza and improving tactics vaccination: Doctorate of med. sci. diss. Perm'; 2012 (in Russian).
3. Clinical recommendations: influenza in adults. Clinical guidelines. Scientific-methodical edition. 2014. Available at: <http://www.Influenza.spb.ru/files/publications/influenza-adults-clinical-guidelines-2014.pdf> (in Russian).
4. Kashirina O.S., Chernikova M.I., Vasilyev Yu.Z. Comparison of the immunogenicity and protective effect of cold-adapted live and inactivated vaccines against influenza type A. Zhurnal Mikrobiologii [Journal of Microbiology]. 2015; 3: 38 – 46 (in Russian).
5. Saltykov TS Delayed mortality in influenza vaccination and tactics of the infection among the elderly. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2008; 2: 55 – 57.
6. Fel'dblyum I.V., Menshikov M.G., Markovic N.I. et al. Prophylactic efficacy of vaccination against pneumococcal disease and influenza-risk patients in the Perm region. Novosti vakcinacii. Vakcinacia (bulleten') [News vaccination. Vaccination (newsletter)]. 2008; 4 (54): 16 – 18 (in Russian).
7. Popov A.Y., Ezhlova E.B., Melnikov A.A., Frolova N.V., Mikheev V.N., Ryzhikov A.B. et al. Influence of annual immunization against influenza on the incidence of this infection in the Russian Federation. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; 1 (86): 48 – 56 (in Russian).
8. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016 – 2017 Northern hemisphere influenza season. February 2016: 1 – 7.
9. Fel'dblyum I.V., Polushkina A.V., Pavroz K.A., Vorobiev N.N., Isaev N.V., Men'shikov M.G. et al. Evaluation of reactogenicity, safety, and immunogenicity of prophylactic efficacy of domestic split influenza vaccine Grifor. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2010; 3 (52): 63 – 67 (in Russian).
10. Romanenko V.V., Briko N.I., Saltykov T.S., Ankudinova A.V., Semenova L.V., Kilyachina A.S. Influence of mass immunization of the population in the process of influenza and acute respiratory viral infections (Sverdlovsk region). Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; 1 (86): 56 – 61 (in Russian).
11. Bektemirov T.A., Gorbunov M.A., Elshina G.A. Prospects of Polyoxidonium with vaccines against viral hepatitis and influenza. Allergia, Astma i Klinicheskaya Immunologiya [Allergy, Asthma and Clinical Immunology]. 2001; 1: 63 – 65 (in Russian).
12. Vasilyev Yu.Z. Adjuvants influenza vaccines – the current state. Zhurnal Mikrobiologii [Journal of Microbiology]. 2010; 1: 100 – 110 (in Russian).
13. Burtsev E.I. Specific prevention of influenza in the modern epidemic process: PhD of med. sci. diss. Moscow; 2005 (in Russian).
14. Hendon Yu.Z., Markushin S.G., Vasilyev Yu.M., Akopova I.I., Krivtsov G.G. Improved immunogenicity of the inactivated vaccine of influenza virus strain A/Cali-fornia/7/09 (H1N1) using chitosan as an adjuvant and antigen specificity analysis of influenza virus strain. Zhurnal Virusologii [Journal of Virology]. 2012; 1: 28 – 33 (in Russian).