

## Сравнительный анализ подходов к оценке качества инактивированных вакцин для профилактики гриппа на основе отечественных и международных нормативно-методических документов

Л. М. Хантимирова\*<sup>1</sup>, С. Г. Гусева<sup>1</sup>, В. А. Шевцов<sup>1</sup>,  
В. А. Меркулов<sup>1,2</sup>, В. П. Бондарев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

### Резюме

**Актуальность.** Опыт борьбы с пандемией гриппа, вызванной штаммом А(Н1N1)2009, и существующие пробелы в стандартизации и оценке качества и эффективности вакцин для профилактики гриппа привели к тому, что в Европейском Союзе была признана необходимость пересмотра/обновления действующих Руководств, касающихся требований к разработке, качеству, проведению доклинических и клинических исследований вакцин для профилактики гриппа. В феврале 2018 г. в странах ЕС вступил в силу документ Европейского медицинского агентства (ЕМА) «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество». Произошли изменения в правилах и нормах, касающихся процессов обращения лекарственных средств в Российской Федерации. В этой связи представляется целесообразной разработка гармонизированных с международными нормами и подходами научных и технических руководств в сфере обращения лекарственных средств. **Целью обзора** являлось проведение сравнительного анализа подходов к оценке качества вакцин для профилактики гриппа на основе отечественных и международных нормативно-методических документов. **Выводы.** Основные изменения в документе ЕМА «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество» заключаются в новых подходах к стандартизации вакцин для профилактики гриппа, в частности, определения специфической активности инактивированных гриппозных вакцин с использованием альтернативных методов и изучения биологических, иммунологических и физико-химических характеристик антигена гемагглютинина (НА) с помощью широкого спектра новейших методов анализа. Результаты анализа подходов к оценке качества вакцин для профилактики гриппа могут быть полезны при разработке гармонизированных с международными нормами и подходами научных и технических руководств в сфере обращения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** грипп, инактивированные вакцины, качество, фармакопея, Руководство ЕМА, специфическая активность гриппозной вакцины, гемагглютинин  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Хантимирова Л. М., Гусева С. Г., Шевцов В. А. и др. Сравнительный анализ подходов к оценке качества инактивированных вакцин для профилактики гриппа на основе отечественных и международных нормативно-методических документов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(6):36–47. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-36-47>.

### Comparative Analysis of Approaches to Assess the Quality of Inactivated Influenza Vaccines: Regulatory Requirements in the Russian Federation and European Union

LM Khantimirova\*\*<sup>1</sup>, SG Guseva<sup>1</sup>, VA Shevtsov<sup>1</sup>, VA Merkulov<sup>1,2</sup>, VP Bondarev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

\* Для переписки: Хантимирова Лейсан Маратовна, к. б. н., ведущий эксперт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, 8-985-876-84-22. [khantimirova@expmed.ru](mailto:khantimirova@expmed.ru), ©Хантимирова Л. М. и др.

\*\* For correspondence: Leysan M. Khantimirova – Cand. Sci. (Biol.), Leading Expert of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russia. +7 (985) 876-84-22, [khantimirova@expmed.ru](mailto:khantimirova@expmed.ru).

**Abstract**

The experience with the influenza pandemic caused by strain A (H1N1) 2009 and the existing gaps in standardizing and evaluating the quality and effectiveness of vaccines for influenza prevention have led the European Union (EU) to recognize the need to review / update the current guidelines on requirements for the development, quality, and preclinical and clinical research. In February 2018 Guideline on influenza vaccines – quality module (EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1) came into effect in the EU countries. The formation of the Eurasian Economic Union (EAEU) and the creation of a single market for pharmaceutical products entails the need to amend the current and the formation of new legislation, as well as changes in the rules and regulations regarding the pharmaceutical circulation processes in the Russian Federation: development, quality assurance in preclinical and clinical trials, monitoring the safety of medicines for medical use, in this regard, it seems appropriate to develop scientific and technical guidelines that are harmonized with international standards and approaches in the pharmaceutical field. **The aim** of the review was to conduct a comparative analysis of approaches to assessing the quality of vaccines for prevention influenza based regulatory requirements in the Russian Federation and European Union. **Conclusion.** In this article discusses the features of the requirements for the development and quality control of inactivated influenza vaccines in the Russian Federation and the EU. The article provides a comparative analysis of the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and the European Pharmacopoeia for quality indicators, which should be included in the regulatory documentation when registering the vaccine. The main changes in the EMA document «Guidelines for influenza vaccines – Quality module» consist of new approaches to standardizing vaccines for influenza prevention, in particular, determining the specific activity of inactivated influenza vaccines using adequate alternative methods and studying biological, immunological and physicochemical characteristics HA antigen using a wide range method. The results of the analysis of approaches to assessing the quality of vaccines for influenza prevention can be useful in developing harmonized with international norms and approaches scientific and technical guidelines in the pharmaceutical field.

**Key words:** influenza, inactivated vaccines, quality, pharmacopoeia, EMA guidelines, specific activity of influenza vaccine, hemagglutinin  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Khantimirova LM, Guseva SG, Shevtsov VA et al. Comparative Analysis of Approaches to Assess the Quality of Inactivated Influenza Vaccines: Regulatory Requirements in the Russian Federation and European Union *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):36–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-36-47>.

**Введение**

Грипп представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, тяжелое течение инфекции и осложнения способны приводить к смертельным исходам, особенно в группах риска [1]. При ежегодных сезонных эпидемиях гриппа в мире заболевает от 3 до 5 млн человек, а смертность от гриппа и его осложнений составляет от 290 000 до 650 000 человек [2].

Вирус гриппа относится к семейству *Orthomyxoviridae*, родам *Influenza virus A, B, C*. Вирус гриппа типа D – новый тип вируса гриппа, впервые изолирован в 2011 г. от свиней в США – C/swine/Oklahoma/1334/2011 (C/OK), который по аминокислотной последовательности на 50% идентичен вирусу гриппа типа C, однако при этом не обладает кросс-реактивностью в отношении этого типа вируса [3].

Наибольшее разнообразие наблюдается среди вируса гриппа А. Тип А вируса гриппа в зависимости от антигенных свойств поверхностных белков гемагглютинаина (HA) и нейраминидазы (NA) подразделяется на подтипы. В настоящее время известно 18 подтипов HA и 11 подтипов NA. Вирусы гриппа В подразделяются на линии. Выделяют штаммы вирусов гриппа типа В линии Victoria и Yamagata [4].

Вирусы гриппа типа А имеют наибольшее эпидемическое значение из-за их уникальной способности к антигенной изменчивости в процессе реассортации [5].

Геном вирусов семейства *Orthomyxoviridae* представлен сегментированной линейной одноцепочечной

молекулой РНК негативной полярности. Геном вируса гриппа типа А состоит из 8 сегментов, каждый из которых кодирует один или несколько белков [4]. Следует отметить, что при смешанной инфекции для сегментированного генома характерны такие генетические взаимодействия, как реассортация, что обуславливает высокую изменчивость гриппа. Такие особенности вируса гриппа лежат в основе появления дрейфовых вариантов, что приводит к эпидемии, а в ряде случаев – к пандемии.

Своевременная вакцинация является одним из наиболее эффективных и безопасных, а также экономически целесообразных, в первую очередь при массовом применении, способов борьбы с гриппом.

Вакцины против гриппа классифицируют на инактивированные и живые. В мировой практике для контроля гриппа наиболее широко используются инактивированные вакцины. Инактивированные вакцины в свою очередь подразделяются на цельновирионные, расщепленные и субъединичные.

В зависимости от показаний к применению/назначению различают вакцины для профилактики сезонного, препандемического или пандемического гриппа.

Вакцины для профилактики гриппа могут содержать адъювант.

В зависимости от используемого в производстве субстрата для культивирования вируса гриппозные вакцины делятся на вакцины, полученные

с использованием развивающихся куриных эмбрионов (ПКЭ) или культур клеток (например, MDCK – перевиваемой клеточной линии почки собаки).

В настоящее время требования к качеству вакцин для профилактики гриппа регламентируются фармакопейными статьями Государственной Фармакопеи (ГФ) [6], монографиями Европейской фармакопеи (ЕФ) [7], Руководствами ЕМА [8,9] и рекомендациями ВОЗ [10,11]. Документы ВОЗ включают рекомендации к производству и контролю качества инактивированных вакцин [10] и рекомендации к оценке качества, безопасности и профилактической эффективности живых гриппозных вакцин для интраназального применения [11]. Европейская Фармакопея издания 10.0 включает монографии к расщепленной инактивированной (01/2008:0158), цельновирионной инактивированной (01/2008:0159), субъединичной инактивированной (01/2008:0869), субъединичной инактивированной виросомальной (01/2008:2053), субъединичной инактивированной культуральной (04/2009:2149), цельновирионной инактивированной культуральной (04/2009:2308), живой интраназальной гриппозной вакцине (07/2015:2772). Монография ЕФ к живой интраназальной вакцине была разработана и включена недавно, впервые представлена в издании 9.0. В РФ единственным документом, регламентирующим требования к качеству гриппозных вакцин, является Государственная Фармакопея. Требования к качеству гриппозных вакцин установлены фармакопейными статьями ГФ РФ XIV издания: ФС.3.3.1.0027.15 «Вакцина гриппозная живая» и ФС.3.3.1.0028.15 «Вакцина гриппозная инактивированная» [6].

В Европейском Союзе опыт борьбы с пандемией гриппа, вызванной штаммом A(H1N1)2009, и существующие пробелы в стандартизации и оценке эффективности вакцин для профилактики гриппа привели к тому, что была признана необходимость пересмотра/обновления действующих руководств, касающихся требований к разработке, качеству, проведению доклинических и клинических исследований [12–14]. В феврале 2018 г. в странах ЕС вступил в силу документ Европейского медицинского агентства (ЕМА) «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество» («Guideline on influenza vaccines – quality module (EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1) [9,15].

Образование Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и создание единого рынка лекарственных препаратов влечет за собой необходимость изменения действующего и формирование нового законодательства, а также изменения в правилах и нормах, касающихся процессов обращения лекарственных средств в Российской Федерации: разработки, обеспечения качества, доклинических и клинических исследований, мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. В этой связи представляется

целесообразной разработка гармонизированных с международными нормами и подходами научных и технических руководств в сфере обращения лекарственных средств.

**Цель настоящей работы** – проведение сравнительного анализа подходов к оценке качества вакцин для профилактики гриппа на основе отечественных и международных нормативно-методических документов.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

1. Рассмотреть требования к производственному процессу: к разработке кандидатного штамма для производства инактивированной вакцины и валидации процессов производства при регистрации вакцины и внесении изменений в штаммовый состав инактивированных сезонных вакцин.
2. Сравнить требования при регистрации инактивированной вакцины против гриппа к показателям качества, методам и нормам Европейской Фармакопеей и Государственной Фармакопеей РФ.
3. Рассмотреть основные изменения в требованиях к разработке и оценке качества вакцин, представленных в новом консолидированном Руководстве ЕМА «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество».

#### **Требования к производственному процессу: к разработке кандидатного штамма для производства инактивированной вакцины и валидации процессов производства**

Процесс производства вакцин против гриппа считается уникальным и сложным по сравнению с вакцинами против других инфекционных агентов. Одна из причин заключается в том, что потенциал изменчивости вирусов гриппа требует постоянного глобального мониторинга и ежегодного внесения изменений в штаммовый состав вакцины. Другая причина состоит в том, что быстрое распространение вирусов во время сезонных эпидемий, а также риск возникновения пандемии означает, что каждый этап процесса разработки гриппозных вакцин должен быть завершён в сжатые сроки.

В связи с потенциалом изменчивости вирусов гриппа и циркуляцией наиболее эпидемически активных штаммов ВОЗ дважды в год обновляет свои рекомендации в отношении сезонной вакцины (для северного и южного полушарий). Рекомендации штаммового состава для трехвалентных (два подтипа А и одна из линий В вирусов гриппа) вакцин основаны на данных мониторинга прошедшего эпидемического сезона и относятся к следующему. Следует отметить, что начиная с 2013–2014 гг. в северном полушарии рекомендуется состав четырехвалентной вакцины, в которую добавлена вторая линия вируса гриппа типа В (в дополнение к вирусам, входящим в состав обычных трехвалентных вакцин). Это связано с тем, что вирусы гриппа В линии Victoria и Yamagata являются антигенно

отличными и не индуцируют перекрестный иммунный ответ.

С 1973 г. ВОЗ предоставляет официальные рекомендации по составу вакцин против гриппа на основе информации, предоставленной Глобальной сетью ВОЗ по эпиднадзору за гриппом (GISN), которая в настоящее время является Глобальной системой ВОЗ по эпиднадзору за гриппом и ответным действиям (GISRS) [16].

Рекомендуемые для включения в состав вакцины вирусы гриппа дикого типа, как правило, плохо репродуцируются в развивающихся куриных эмбрионах, несмотря на то, что это наиболее широко используемый субстрат для размножения вируса гриппа. Для производства гриппозных вакцин используют кандидатные вакцинные штаммы (CVV). Кандидатный вакцинный штамм для производства сезонной вакцины для профилактики гриппа может представлять собой [9]:

- высокопродуктивный реассортантный вирус, полученный с помощью метода классической реассортации. Этот вирус содержит кодирующие HA и NA сегменты генома от эпидемически актуального штамма вируса гриппа, рекомендованного ВОЗ, а оставшиеся сегменты – от высокопродуктивного штамма-донора (PR8 или аналогичного штамма). Комбинация генома случайна, она определяется, к примеру, как 5:3 или 6:2, где первое число означает количество сегментов генома высокорепродуктивного штамма, а второе – рекомендованного вируса гриппа дикого типа. Реассортант, как минимум, должен содержать HA и NA штамма вируса гриппа дикого типа;
- реассортантный вирус, полученный с помощью методов обратной генетики (в том числе с использованием искусственно синтезированных последовательностей генов вируса гриппа). Данные штаммы конструируются с определенным сочетанием в геноме и, как правило, содержат кодирующие HA и NA сегменты генома от эпидемически актуального штамма вируса гриппа и оставшиеся шесть сегментов генома от PR8 или других подходящих высокопродуктивных донорских штаммов;
- вирус, не являющийся реассортантным (вирус гриппа дикого типа).

Как правило, разрабатывают реассортанты вируса гриппа типа А. Реассортанты вирусов гриппа типа В, как правило, не используют.

Перспективно разработкой и поставками таких штаммов производителям вакцин для создания банков посевных материалов на производстве занимаются Сотрудничающие центры ВОЗ по гриппу (WHO Collaborating Centre (CC): VIDRL, CCDC, NIID, FCI, CDC), специализированные лаборатории ВОЗ (WHO Essential Regulatory Laboratory (ERL): TGA, NIID, NIBSC, CBER/FDA) и другие сертифицированные разработчики, специализирующиеся на получении штаммов-кандидатов для производства

сезонных вакцин для профилактики гриппа (например, NYMC, Seqirus) [9,16].

Процесс производства инактивированных вакцин против гриппа условно можно подразделить на 3 основных этапа:

1. Процесс создания банков посевных материалов (главный и рабочий посевные материалы).
2. Получение моновалентного нерасфасованного продукта (фармацевтической субстанции).
3. Получение готового лекарственного препарата (трех- или четырехвалентных вакцин).

Первый этап производства вакцины заключается в создании системы посевных вирусов (seed lot): главного посевного материала (ГПМ) и рабочего посевного материала (РПМ). Репродукцию посевного материала вируса гриппа осуществляют в развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ) или в подходящих культурах клеток, таких как фибробласты куриных эмбрионов, клетки почек кур, а также с использованием диплоидной или перевиваемой клеточной линии [7]. Наиболее широко используемым субстратом для производства вакцин против гриппа является РКЭ. В соответствии с требованиями монографий ЕФ на гриппозные вакцины [7], Руководством ЕМА [9] и Рекомендациями ВОЗ [10] в случае, если в производстве вакцины используют РКЭ в качестве субстрата, то на этапе получения вирусного посевного материала следует использовать РКЭ категории SPF (*specific pathogen free* – свободных от специфической патогенной микрофлоры), а при производстве вакцины допускается использовать РКЭ категории SPF или РКЭ должны быть получены из здорового поголовья кур, которые контролируются методами, утвержденными местными ветеринарными органами. В соответствии с ГФ РФ [6] требования к РКЭ, используемых на различных этапах производства, не отличаются от ЕМА и ВОЗ, допускается использование РКЭ, полученных из птицеводств, благополучных по возбудителям, патогенным для человека (качество поставляемых эмбрионов должно быть подтверждено ветеринарными свидетельствами).

В соответствии с требованиями ЕФ и ГФ РФ РПМ представляет собой не более чем 15 пассажей от кандидатного вакцинного штамма. Готовая вакцина должна представлять собой первый пассаж от РПМ.

На следующем этапе после получения комплекса посевных материалов получают моновалентный объединенный вирусный сбор, для этого РПМ инкубируют при регулируемой температуре, собирают и объединяют вирусосодержащие аллантоисные жидкости. Далее моновалентный вирусный сбор инактивируют. Для инактивации могут применяться физические и химические методы. До или после инактивации моновалентный вирусный сбор концентрируют и очищают с помощью различных методов (например, ультрацентрифугирования). При получении расщепленных или субъединичных вакцин используют детергенты для расщепления



вирусных частиц. Готовый лекарственный препарат получают путем сведения моновалентных нерасфасованных продуктов.

С целью подтверждения, что при установленных параметрах процессы производства способны эффективно и воспроизводимо приводить к выпуску серий лекарственного препарата, которые отвечают заданным в спецификации нормам и требованиям к качеству, необходимо постоянно получать валидационные данные процесса производства. Одним из важнейших этапов технологического процесса (критических точек производства) является инаktivация вируса гриппа, используемого для производства вакцины. Процесс инаktivации должен приводить к инаktivации вируса гриппа в вакцине, не влияя на структуру антигенов HA и NA (не влияя на антигенные свойства вакцины). Исследования кинетики инаktivации следует проводить с использованием трех производственных серий, изготовленных в промышленном масштабе. В случае необходимости (например, когда подтверждена эквивалентность между процессом инаktivации в промышленном и опытно-производственных), может использоваться материал, взятый из серий опытно-промышленного производства. Процесс инаktivации должен быть валидирован [9].

Другим важнейшим этапом (критической точкой) производства, который требуется включить в программу валидации процесса в отношении расщепленных или субъединичных вакцин, является расщепление вируса гриппа. Эффективность расщепления следует подтверждать с помощью подходящих методов анализа (например, электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия или изопикнического ультрацентрифугирования в градиенте плотности сахарозы для образцов перед расщеплением и после). Следует суммировать данные о валидации процесса, как минимум,

для трех последовательно произведенных серий. Для аллантаоисных вакцин или для вакцин, получаемых в культурах клеток, необходимо подтвердить, что процесс инаktivации способен инаktivировать вирус лейкоза птиц и микоплазмы. Следует рассмотреть возможность подтверждения, инаktivирован ли указанный процесс также и другие патогенные для птиц агенты (например, аденовирус птиц).

Производственный процесс вакцин для профилактики гриппа может технически адаптироваться/оптимизироваться в зависимости от специфических характеристик конкретного штамма вируса гриппа.

### Требования Европейской Фармакопеи, Государственной Фармакопеи РФ и рекомендации ВОЗ к показателям качества, методам и нормам при производстве и выпуске инаktivированной вакцины против гриппа

В Российской Федерации основным и единственным документом, регламентирующим требования к качеству гриппозных вакцин, является Государственная Фармакопея. Фармакопейная статья ФС.3.3.1.0028.15 «Вакцина гриппозная инаktivированная» устанавливает требования к цельновирионной, расщепленной и субъединичным вакцинам.

В Европейском Союзе требования к качеству гриппозных вакцин установлены Европейской Фармакопей [7], а также отдельными Руководствами ЕМА [8, 9]. Следует отметить, что документы ВОЗ, касающиеся вопросов производства и контроля качества инаktivированных вакцин, носят рекомендательный характер, многие положения которых ссылаются на необходимость обсуждения и одобрения национальными регуляторными органами.

**Таблица 1. Требования к контролю качества вирусного посевного материала в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ**

**Table 1. Requirements quality control of virus seed in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, European Pharmacopoeia and WHO recommendations**

Промежуточные продукты производства вакцин для профилактики гриппа Intermediate product of influenza vaccine manufacturing	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Европейская Фармакопея 10.0 European Pharmacopoeia 10.0		
	ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инаktivированная FS.3.3.1.0028.15 Influenza vaccine inactivated	01/2008:0158 Вакцина для профилактики гриппа (расщепленная, инаktivированная) 01/2008:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated)	01/2008:0869 Вакцина для профилактики гриппа (субъединичная, инаktivированная) 01/2008:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)	01/2008:0159 Вакцина для профилактики гриппа (цельновирионная, инаktivированная) 01/2008:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated)
Вирусный посевной материал (внутрипроизводственный контроль) Virus seed lot (production control)	Не указаны Not specified	Подлинность антигенов HA и NA – испытания на каждом посевном материале Identity of the haemagglutinin and neuraminidase antigens – test for each seed lot РПМ: испытания на бактерии и грибы, микоплазмы Working virus seed lot: test for bacterial and fungal contamination and mycoplasmas		

**Таблица 2. Требования к контролю качества моновалентного объединенного сбора в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ**

*Table 2. Quality control requirements for monovalent virus pool in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, European Pharmacopoeia and WHO recommendations*

Промежуточные продукты производства вакцин для профилактики гриппа Intermediate product of influenza vaccine manufacturing	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Европейская Фармакопея 10.0 European Pharmacopoeia 10.0			Рекомендации ВОЗ WHO recommendations
	ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инактивированная FS.3.3.1.0028.15 Influenza vaccine inactivated	01/2008:0158 Вакцина для профилактики гриппа (расщепленная, инактивированная) 01/2008:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated)	01/2008:0869 Вакцина для профилактики гриппа (субъединичная, инактивированная) 01/2008:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)	01/2008:0159 Вакцина для профилактики гриппа (цельновирioнная, инактивированная) 01/2008:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated)	
Моновалентный объединенный сбор (внутри-производственный контроль) Monovalent pooled harvest (production control)	Не указаны Not specified	Антиген НА: количественное содержание (метод ОРИД) Haemagglutinin antigen: the content (an immunodiffusion test)			Антиген НА: количественное содержание (метод ОРИД) Haemagglutinin antigen: the content (an immunodiffusion test)
		Антиген НА: наличие и тип нейраминидазы. На первых 3-х моновалентных объединенных вирусных сборах от каждого рабочего посевного материала Neuraminidase antigen: the presence and type of neuraminidase antigen on the first 3 monovalent pooled harvests from each working seed lot.			Антиген НА: наличие нейраминидазы Neuraminidase antigen: the presence
		Подлинность: содержание НА и присутствие НА Identity: haemagglutinin content and presence of neuraminidase			
		Стерильность Sterility			Посторонние агенты Extraneous agents
		Остаточные инфекционные вирусы Residual infectious virus			Эффективность инаktivации Effective inactivation
		Химические вещества, используемые для разрушения вирусов: Chemicals used for disruption	Не требуется Not required		Химические вещества, используемые для разрушения вирусов. Альтернативно, испытания могут быть выполнены на финальном балке Chemicals used for disruption Alternatively, tests for chemicals may be performed on the final bulk.
		Чистота: не требуется Purity: not required	Чистота: наличие антигенов НА и NA Purity: present of haemagglutinin and neuraminidase antigens	Чистота: не требуется Purity: not required	Для субъединичных вакцин: наличие антигенов НА и NA The purity of monovalent pools intended for the preparation of subunit vaccine: presence of haemagglutinin and neuraminidase antigens

В таблицах 1–4 представлены требования к контролю качества вирусного посевного материала, моновалентного объединенного вирусного сбора, готовой нерасфасованной вакцины, готового лекарственного препарата (вакцины) в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ.

Сравнительный анализ подходов к оценке качества вакцин для профилактики гриппа свидетельствует о том, что требования ЕФ и ГФ РФ существенно отличаются. Необходимо отметить, что в ГФ не рассматриваются требования к качеству промежуточных продуктов при производстве

**Таблица 3. Требования к контролю качества финального балка в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ**

Table 3. Requirements for quality control of the final bulk in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, European Pharmacopoeia and WHO recommendations

Промежуточные продукты производства вакцин для профилактики гриппа Intermediate product of influenza vaccine manufacturing	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Европейская Фармакопея 10.0 European Pharmacopoeia 10.0			Рекомендации ВОЗ WHO recommendations
	ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инактивированная FS.3.3.1.0028.15 Influenza vaccine inactivated	01/2008:0158 Вакцина для профилактики гриппа (расщепленная, инактивированная) 01/2008:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated)	01/2008:0869 Вакцина для профилактики гриппа (субъединичная, инактивированная) 01/2008:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)	01/2008:0159 Вакцина для профилактики гриппа (цельновирионная, инактивированная) 01/2008:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated)	
Финальный балк (готовая нерасфасованная вакцина) внутрипроизводственный контроль Final bulk vaccine (production control)	Не указаны Not specified	Содержание консерванта (если применимо) Antimicrobial preservative (where applicable)			Антиген НА: количественное содержание Content of haemagglutinin antigen
		Адьювант, количественное содержание (если применимо) Adjuvant content (where applicable)			Стерильность Sterility

вакцин против гриппа: вирусного посевного материала, моновалентного объединенного вирусного сбора, готовой нерасфасованной вакцины.

В таблицах 1–3 представлены требования к внутрипроизводственному контролю качества промежуточных продуктов производства вакцин против гриппа.

В соответствии с требованиями ЕФ каждый посевной материал контролируют на подлинность – на соответствие антигенной специфичности НА и НА кандидатному вакцинному штамму с использованием подходящих методов. Как правило, подлинность НА на уровне ГПМ и РПМ определяют в реакции торможения гемагглютинации (РТГА). РПМ контролируют на бактерии и грибы, а также микоплазмы. Для моновалентного объединенного вирусного сбора проводят контроль качества на содержание антигена НА, наличие и тип антигена НА, стерильность, остаточные инфекционные вирусы (должен отсутствовать живой вирус гриппа), химические вещества, используемые для расщепления вирусов (для расщепленных и субъединичных вакцин). Содержание антигена НА определяют с использованием метода одиночной радиальной иммунодиффузии (ОРИД), наличие и тип антигена НА подтверждают подходящими ферментативными или иммунологическими методами на первых 3 моновалентных объединенных вирусных сборах от каждого рабочего посевного материала. Готовую нерасфасованную вакцину контролируют на содержание консерванта (в случаях, где применимо) и на стерильность.

В таблице 4 представлены требования к контролю качества готового лекарственного препарата – инактивированной вакцины в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ. Данные таблицы 4 показывают, что требования к контролю качества готовой вакцины в соответствии с ГФ РФ более расширенные в сравнении с ЕФ и рекомендациями ВОЗ и включают дополнительно такие показатели качества, как «Прозрачность», «Цветность», «Механические включения (видимые)», «рН», «Извлекаемый объем», «Герметизация», «Аномальная токсичность», «Иммуногенность» и «Реактогенность» (см. табл. 4). Следует отметить, что до вступления в действие ГФ XIV издания в показатели качества также были включены требования к производственным штаммам. В ЕФ издания 9.6 исключен показатель «Аномальная токсичность» в связи с тем, что в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, и Директивы 2010/63/EU о защите животных, используемых в научных целях, при проведении испытаний лекарственных препаратов на стадиях производства и контроля следует соблюдать принцип замены, сокращения и совершенствования (принцип 3R).

В ГФ РФ указано, что контроль качества по показателю «Подлинность» проводят на стадиях получения полуфабрикатов: объединенного вирусного концентрата или моновакцины. Подлинность по НА в соответствии с ГФ РФ определяют методом

**Таблица 4. Требования к контролю качества инактивированной вакцины против гриппа в соответствии с ГФ РФ, ЕФ и рекомендациями ВОЗ**

**Table 4. Requirements for the quality control of inactivated influenza vaccine in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, European Pharmacopoeia and WHO recommendations**

	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Европейская Фармакопея 10.0 European Pharmacopoeia 10.0			Рекомендации ВОЗ WHO recommendations
	ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инактивированная FS.3.3.1.0028.15 Influenza vaccine inactivated	01/2008:0158 Вакцина для профилактики гриппа (расщепленная, инактивированная) 01/2008:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated)	01/2008:0869 Вакцина для профилактики гриппа (субъединичная, инактивированная) 01/2008:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)	01/2008:0159 Вакцина для профилактики гриппа (цельновирионная, инактивированная) 01/2008:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated)	
Готовая вакцина	Описание Appearance	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Подлинность: 1. HA 2. NA – требования не описаны Identity: 1. HA 2. NA – requirements are not described	Подлинность HA подтверждается одновременно с количественным определением активности Identity of HA is confirmed simultaneously the antigenic specificity of the vaccine.			Подлинность: 1. HA 2. NA (включен в показатели качества в некоторых странах) Identity: 1. HA 2. NA (In some countries, a test is also included)
	Прозрачность Clarity	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Цветность Color	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Механические включения (видимые) Particulate contamination (visible)	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	pH pH	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Извлекаемый объем Extractable Volume	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Герметизация Sealing	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Белок Protein	Общий белок Total protein			Не требуется Not required
	Стерильность Bacterial endotoxins	Стерильность Sterility			Стерильность Sterility
	Бактериальные эндотоксины Bacterial endotoxins	Бактериальные эндотоксины Bacterial endotoxins			Бактериальные эндотоксины Bacterial endotoxins
	Пирогенность Pyrogenicity	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Аномальная токсичность Abnormal toxicity	Евр. Фарм. 9.6 – тест исключен European Pharmacopoeia 9.6 - test excluded			Аномальная токсичность Abnormal toxicity
	Специфическая безопасность Specific safety	Остаточные инфекционные вирусы Residual infectious virus			Не требуется Not required
	Специфическая активность Specific activity	Количественное определение активности Determine of haemagglutinin antigen content			Содержание HA Determine of haemagglutinin antigen content
	Вещества, вносимые в препарат (используемые для разрушения вируса и инактивации) Chemicals used for disruption of the virus and inactivate	Свободный формальдегид Free formaldehyde			Не требуется Not required



	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Европейская Фармакопея 10.0 European Pharmacopoeia 10.0			Рекомендации ВОЗ WHO recommendations
	ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инактивированная FS.3.3.1.0028.15 Influenza vaccine inactivated	01/2008:0158 Вакцина для профилактики гриппа (расщепленная, инактивированная) 01/2008:0158 Influenza vaccine (split virion, inactivated)	01/2008:0869 Вакцина для профилактики гриппа (субъединичная, инактивированная) 01/2008:0869 Influenza vaccine (surface antigen, inactivated)	01/2008:0159 Вакцина для про- филактики гриппа (цельновирионная, инактивированная) 01/2008:0159 Influenza vaccine (whole virion, inactivated)	
Готовая вакцина	Тиомерсал (консервант) Thiomersal (preservative)	Содержание консерванта Antimicrobial preservative			Не требуется Not required
	Овальбумин Ovalbumin	Овальбумин Ovalbumin			Не требуется Not required
	Иммуногенность Immunogenicity	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Реактогенность Reactogenicity	Не требуется Not required			Не требуется Not required
	Производственные штаммы (показатель исключен из ГФ XIV) Candidate vaccine virus (quality indicator excluded from Ph. Rus. 14)	Не требуется Not required			Не требуется Not required

РТГА. В соответствии с ЕФ подлинность вакцины определяется одновременно с количественным определением специфической активности с использованием метода ОРИД. По условиям ЕФ метод РТГА применяют при определении подлинности посевного вирусного материала на уровне ГПМ и РПМ.

В настоящее время вакцины для профилактики гриппа стандартизуют только по НА, требования к иным белковым, нуклеиновым компонентам вируса гриппа не установлены [9].

Согласно ЕФ, Руководству ЕМА и рекомендациям ВОЗ содержание НА, определяемое методом ОРИД, должно составлять 15 мкг для каждого штамма, входящего в состав вакцины. Допустимо меньшее содержание НА, в случае если имеются клинические данные, подтверждающие эффективность вакцины при таком количестве антигена [7,9,10].

#### Новые положения документа ЕМА «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество»

В феврале 2018 г. в странах ЕС вступил в силу документ ЕМА «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество» («Guideline on influenza vaccines – quality module (EMA/CHMP/WPR/310834/2012 Rev.1).

«Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество» представляет собой консолидированный документ, регламентирующий требования к разработке и оценке качества инактивированных и живых вакцин при регистрации сезонных, пандемических и препандемических (зоонозных) вакцин для профилактики гриппа, а также при внесении

изменений в регистрационное досье зарегистрированных вакцин для профилактики гриппа при изменении (обновлении) штаммового состава.

Основные изменения, касающиеся требований к разработке и оценке качества сезонных инактивированных вакцин, заключаются в следующем. Допускается разработка производителями вакцин собственного штамма-кандидата для производства гриппозной вакцины. Сотрудничающий центр ВОЗ по гриппу с применением установленной процедуры должен подтвердить антигенное соответствие штамма-кандидата, разработанного производителем, штамму, рекомендованному ВОЗ. Чтобы сделать процесс производства сезонных вакцин для профилактики гриппа более гибким и ускорить получение штамма-кандидата, производители вакцин могут разработать собственный штамм-кандидат, если указанный штамм будет удовлетворять рекомендациям ВОЗ. В настоящее время активно разрабатываются и модифицируются методы/технологии молекулярной биологии. Следует обосновать возможность их применения и пригодность для получения и аттестации штамма-кандидата для производства сезонной вакцины против гриппа. Производитель вакцины обязан установить пригодность штамма-кандидата для производства сезонной вакцины, а также создать посевной материал, соблюдая при этом рекомендации ВОЗ в отношении состава сезонной гриппозной вакцины.

Рекомендуется на уровне посевного вируса (рабочего посевного материала и/или первого пассажа от рабочего посевного вируса (финальный вирусный сбор) проводить генетический анализ ответственных за синтез НА и NA генов каждого

нового штамма вируса и сравнивать со штаммом-кандидатом для производства вакцины (или с общедоступной информацией из базы данных). Исходя из накопленной информации можно будет судить об иммуногенности/эффективности вакцины.

Следует усовершенствовать процесс и механизм получения данных о продукте, опираясь на опыт производства в прошлом и новейшие исследования по изучению характеристик лекарственного препарата (ЛП) и процесса его производства. Это может позволить лучше прогнозировать потенциальное влияние изменений процесса производства на качество ЛП. Опыт работы с различными штаммами можно использовать для создания базы данных с целью получения детального представления о том, как действует ежегодная адаптация процессов производства для нового штамма, чтобы гарантировать в будущем, что внесение изменений в штаммовый состав не повлияет на качество вакцины.

Риск агрегации белка в фармацевтической субстанции либо в ЛП следует оценить соответствующими методами анализа, например, с помощью метода динамического рассеяния света. В подобном случае необходимо представить информацию об основной причине агрегации.

Биологические, иммунологические и физико-химические свойства антигена НА следует подтверждать с помощью широкого спектра новейших методов анализа. Для изучения химических, физических и биологических характеристик НА могут применяться следующие методы анализа:

- определение титра НА;
- реакция торможения гемагглютинации;
- вестерн-блоттинг;
- картирование эпитопов;
- определение иммуногенности на мышах;
- инфицирование иммунизированных хорьков;
- электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAGE);
- масс-спектрометрия с матричной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI/MS);
- ВЭЖХ (HPLC);
- просвечивающая электронная микроскопия;
- изопикническое ультрацентрифугирование в градиенте плотности;
- динамическое рассеяние света;
- триптическое пептидное картирование;
- секвенирование аминокислотной последовательности).

Присутствие и тип антигена НА следует подтверждать с использованием адекватных ферментативных или иммунологических методов на моновалентных объединенных вирусных сборах. Следует уделить особое внимание характеристике и количественной оценке антигенов (кроме НА), которые могут влиять на иммуногенность вакцины (в случае если технически осуществимо).

В настоящее время разрабатываются новые технологии и модифицируются существующие, и,

в соответствующих случаях, следует использовать такие технологии.

На сегодняшний день основным методом определения специфической активности инактивированных гриппозных вакцин во всем мире признается определение количества НА с помощью реакции одиночной радиальной иммунодиффузии. Достоверной корреляции между специфической активностью вакцины и клинической эффективностью не существует, поскольку эффективность зачастую зависит от типа вакцины (например, цельновирионная, расщепленная или субъединичная), состава (например, наличие адъюванта), производственных процессов, пути введения, совпадения вакцинного штамма с циркулирующим доминантным штаммом вируса гриппа дикого типа. Более того, назначением реакции ОРИД является подтверждение того, что антигенная специфичность и содержание антигенов НА в ЛП остается надлежащим и не меняется от серии к серии. Исходя из этого, необходимо представить информацию о таких показателях качества, как количество, антигенная специфичность соответствующих антигенов гриппа, и о составе вакцины (например, добавлен ли адъювант или нет), влияние этих факторов на иммуногенность, профилактическую эффективность и безопасность нужно фиксировать и изучать.

Для ОРИД требуются штаммоспецифичные реактивы, а сроки их получения могут задержать выпуск первых серий вакцины. Поэтому признается необходимость разработки альтернативных методов количественного определения (ИФА, ВЭЖХ и т.д.), которые могут применяться, пока реактивы для ОРИД недоступны. Стратегия использования независимого от антител альтернативного метода анализа должна учитывать, как будет гарантироваться иммуногенность антигена и сохранение показателей иммуногенности от серии к серии. Применимость альтернативных методов анализа для количественного определения необходимо далее оценивать в ходе процесса валидации. Если для испытаний при выпуске серии предполагается применять альтернативный метод, следует проводить сравнение между количественным определением альтернативным методом и с помощью реакции одиночной радиальной иммунодиффузии, используя при этом несколько штаммов.

### Заключение

Результаты сравнительного анализа требований к показателям качества и методам в соответствии с ЕФ и ГФ РФ свидетельствуют о том, что они существенно отличаются. Необходимо отметить, что в ГФ РФ требования к качеству промежуточных продуктов при производстве вакцин против гриппа: вирусного посевного материала, моновалентного объединенного вирусного сбора, готовой нерасфасованной вакцины не конкретизированы, не выделены показатели качества. При этом

## Original Articles

требования к контролю качества готовой вакцины в соответствии с ГФ РФ более расширенные в сравнении с ЕФ.

В консолидированном Руководстве ЕМА «Руководство по гриппозным вакцинам – модуль «Качество» особое внимание уделено новым подходам к стандартизации вакцин для профилактики гриппа, в частности, определению специфической активности инактивированных гриппозных вакцин с использованием альтернативных методов и изучению биологических, иммунологических и физико-химических характеристик антигена НА с помощью широкого спектра новейших методов анализа.

Результаты анализа подходов к оценке качества вакцин для профилактики гриппа могут быть

полезны при разработке гармонизированных с международными нормами и подходами научных и технических руководств в сфере обращения лекарственных средств.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

## Литература

1. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Weekly epidemiological record*. 2012. Vol. 87, N 47. P. 461–476.
2. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
3. Hause B.M., Collin E.A., Liu R., et al. Characterization of a novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a newgenus in the Orthomyxoviridae family. *MBio*. 2014;5(2):e00031–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.00031-14>.
4. Каверин Н. В., Львов Д. К. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae). В кн.: под ред. Львов Д.К. Медицинская вирусология – М.: МИА. – 2008. – С. 176–183.
5. Колобухина Л. В., Львов Д. К., Бурцева Е. И. Групп. В кн.: под ред. Львов Д.К. Медицинская вирусология – М.: МИА. – 2008. – С. 382–393.
6. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 14-е издание. Т. 1–4. М.; 2018. Доступно на: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
7. European Pharmacopoeia: EDQM. 10th ed 2020. Доступно на: <http://online.edqm.eu/entry.htm>
8. Guideline on influenza vaccines – submission and procedural requirements. Regulatory and procedural requirements module (EMA/56793/2014 Rev. 1) Доступно на: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1_en.pdf)
9. Guideline on influenza vaccines – quality module (EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1). Доступно на: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module_en.pdf)
10. Annex 3 Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated) // WHO Technical Report Series. 2005. N. 927. P. 99–134. Доступно на: <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/influenza>
11. /ANNEX%203%20InfluenzaP99–134.pdf
12. Annex 4 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration. WHO Technical Report Series. 2013. N. 977. P. 153–227. Доступно на: [https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS\\_977\\_Annex\\_4.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS_977_Annex_4.pdf?ua=1)
13. Pfeleiderer M., Trouvin J.H., Brasseur D., et al. Summary of knowledge gaps related to quality and efficacy of current influenza vaccines. *Vaccine*. 2014;32(35):4586–91. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.027>.
14. Wijnans L., Voordouw B. A review of the changes to the licensing of influenza vaccines in Europe. *Influenza Other Respir. Viruses*;10(1):2–8. <https://doi.org/10.1111/irv.12351>.
15. Солдатов А. А., Авдеева Ж. И., Бондарев В. П. Процедура обновления штамма вакцины против гриппа в странах ЕС. Вопросы качества. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017;17(1):3–12.
16. Overview of comments received on Guideline on Influenza Vaccines – Quality Module (EMA/CHMP/BWP/78207/2014). Доступно на: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-guideline-influenza-vaccines-quality-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-guideline-influenza-vaccines-quality-module_en.pdf)
17. DRAFT 19 Nov 2007 A Description of the Process of Seasonal and H5N1 Influenza Vaccine Virus Selection and Development. Доступно на: <https://www.who.int/influenza/resources/documents/Fluvaccivirusselection.pdf?ua=1>

## References

1. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012 // *Weekly epidemiological record*. 2012. Vol. 87, N47. P.461–476.
2. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
3. Hause BM, Collin EA, Liu R, et al. Characterization of a novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a newgenus in the Orthomyxoviridae family. *MBio*. 2014;5(2):e00031–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.00031-14>.
4. Kaverin NV, Lvov DK. Orthomyxoviruses (Orthomyxoviridae). *Medical Virology*. М.: МИА; 2008. P. 176–183 (In Russ).
5. Kolobukhina LV, Lvov DK, Burtseva EI. Influenza. In: Lvov DK ed. *Medical Virology*. М.: МИА; 2008. P. 382–393 (In Russ).
6. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th edition. V. 1, 2, 3, 4 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (In Russ).
7. European Pharmacopoeia: EDQM. 10th ed 2020. Available at: <http://online.edqm.eu/entry.htm>
8. Guideline on influenza vaccines – submission and procedural requirements. Regulatory and procedural requirements module (EMA/56793/2014 Rev. 1) Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1_en.pdf)
9. Guideline on influenza vaccines – quality module (EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module_en.pdf)
10. Annex 3 Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated) // WHO Technical Report Series. 2005. N. 927. P. 99–134. Available at: <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/influenza/ANNEX%203%20InfluenzaP99–134.pdf>
11. Annex 4 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration // WHO Technical Report Series. 2013. N. 977. P. 153–227. Available at: [https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS\\_977\\_Annex\\_4.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS_977_Annex_4.pdf?ua=1)
12. Pfeleiderer M, Trouvin JH, Brasseur D, et al. Summary of knowledge gaps related to quality and efficacy of current influenza vaccines. *Vaccine* 2014;32(35):4586–91. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.027>.
13. Wijnans L, Voordouw B. A review of the changes to the licensing of influenza vaccines in Europe. *Influenza Other Respir Viruses*;10(1):2–8. <https://doi.org/10.1111/irv.12351>.
14. Soldatov AA, Avdeeva ZI, Bondarev VP. Update of influenza vaccine strains in Europe. Quality issues. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(1):3–12 (In Russ).
15. Overview of comments received on Guideline on Influenza Vaccines – Quality Module (EMA/CHMP/BWP/78207/2014). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-guideline-influenza-vaccines-quality-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/overview-comments-received-guideline-influenza-vaccines-quality-module_en.pdf)
16. DRAFT 19 Nov 2007 A Description of the Process of Seasonal and H5N1 Influenza Vaccine Virus Selection and Development. Available at: <https://www.who.int/influenza/resources/documents/Fluvaccivirusselection.pdf?ua=1>.

## Об авторах

- **Лейсан Маратовна Хантимирова** – к. б. н, ведущий эксперт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, +7 (985) 876-84-22, [Khanximirova@expmed.ru](mailto:Khanximirova@expmed.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>.
- **Светлана Геннадиевна Гусева** – эксперт 1 категории ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7341-101X>.
- **Владимир Александрович Шевцов** – к. м. н., начальник Управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>.
- **Вадим Анатольевич Меркулов** – д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; профессор кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>.
- **Владимир Петрович Бондарев** – д. м. н., профессор, директор Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, +7 (495) 625-43-48; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>.

Поступила: 24.10.2019. Принята к печати: 17.11.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Leysan M. Khanximirova** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Expert of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russia. +7 (985) 876-84-22, [Khanximirova@expmed.ru](mailto:Khanximirova@expmed.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6269-0201>.
- **Svetlana G. Guseva** – 1st Professional Category Expert of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051. +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7341-101X>.
- **Vladimir A. Shevtsov** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russia. +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7164-2890>.
- **Vadim A. Merkulov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Medicinal Products Evaluation of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051 Russia; Professor of the Department of Pharmacology of I. M. Sechenov First MSMU, 8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russia. +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>.
- **Vladimir P. Bondarev** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russia. +7 (495) 625-43-48, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>.

Received: 24.10.2019. Accepted: 17.11.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

## ВОЗ представляет статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире в 2000–2019 гг.

Пресс-релиз от 9 декабря 2020 г. (с сокращением)

Болезни сердца остаются лидирующей причиной смертности во всем мире уже 20 лет. Тем не менее никогда они не уносили так много жизней, как сейчас. С 2009 г. число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний возросло более чем на 2 млн и в 2019 г. достигло почти 9 млн. На долю болезней сердца сегодня приходится 16% всех случаев смерти в мире. При этом в Европейском регионе было отмечено относительное снижение смертности от болезней сердца на 15%.

В 2019 г. в десятку ведущих причин смертности во всем мире вошли болезнь Альцгеймера и другие формы деменции, занявшие в Регионе стран Америки и Европейском регионе третью строчку в списке причин. Во всем мире 65% людей, умерших в результате болезни Альцгеймера и других форм деменции, – женщины.

С 2000 г. по 2019 г. смертность от диабета в мире выросла на 70%, при этом 80% этого роста приходится на долю мужчин. В странах Восточного Средиземноморья смертность от диабета возросла почти вдвое, и в процентном выражении рост смертности от этой болезни в этом регионе является самым высоким.

В 2019 г. четвертую строчку в списке ведущих причин смерти от инфекционных заболеваний заняли пневмония и другие инфекции нижних дыхательных путей. Однако по сравнению с 2000 г. от инфекций нижних дыхательных путей теперь число случаев смерти по этой причине сократилось почти на полмиллиона.

Это снижение вписывается в общую глобальную тенденцию к сокращению смертности от инфекционных болезней. Так, ВИЧ/СПИД переместился с 8-й позиции в списке основных причин смерти в 2000 г. на 19-ю в 2019 г., что является отражением достигнутых за два последних десятилетия успехов в профилактике, диагностике и лечении этой инфекции. Хотя эта инфекция остается четвертой ведущей причиной смертности в Африке, число случаев смерти от ВИЧ/СПИДа на этом континенте снизилось более чем вдвое – с более 1 миллиона случаев в 2000 г. до 435 000 в 2019 г.

Туберкулез также больше не фигурирует в списке 10 ведущих причин смертности, переместившись с седьмой позиции в 2000 г. на тринадцатую в 2019 г. Совокупное сокращение смертности от туберкулеза составило 30%. И тем не менее в странах Африки и Юго-Восточной Азии он остается одной из 10 основных причин смертности, занимая соответственно восьмое и пятое места. В период с 2000 г. смертность от туберкулеза в Африке выросла, хотя в последние несколько лет отмечается ее некоторое снижение.

Новые данные также подчеркивают высокую долю инфекционных заболеваний в структуре общей смертности в странах с низким уровнем дохода: 6 из 10 ведущих причин смертности в странах с низким уровнем дохода – это по-прежнему инфекционные болезни, в том числе малярия (шестое место), туберкулез (восьмое место) и ВИЧ/СПИД (девятое место). При этом в последние годы в публикуемой ВОЗ статистике подчеркивается тревожная тенденция к общему замедлению темпов борьбы с инфекционными заболеваниями, такими как ВИЧ, туберкулез и малярия.

### Рост продолжительности жизни сопровождается ростом инвалидности

Новые данные подтверждают тенденцию к увеличению продолжительности жизни: средняя продолжительность жизни в мире, в 2000 г.

составлявшая чуть менее 67 лет, выросла на 6 лет и в 2019 г. составила более 73 лет.

Отмечается рост числа случаев инвалидности. В значительной степени заболевания и патологии, вызывающие наибольшую смертность, также являются причиной наибольшего числа утраченных лет здоровой жизни. Заболевания сердца, диабет, инсульт, рак легких и хроническая обструктивная болезнь легких в совокупности в 2019 г. стали причиной утраты почти 100 млн дополнительных лет здоровой жизни по сравнению с 2000 г.

Еще одной из ведущих причин инвалидности и смертности является травматизм: с 2000 г. в Африканском регионе наблюдается значительный рост травматизма в результате ДТП, который сопровождается увеличением как смертности, так и числа утраченных лет здоровой жизни почти на 50%. Аналогичная тенденция отмечается в Регионе Восточного Средиземноморья – рост около 40%. Во всем мире 75% погибших от ранений, полученных в ДТП, – мужчины.

В Регионе стран Америки к списку основных причин инвалидности и смертности добавилось употребление наркотиков. В странах этого региона с 2000 г. по 2019 г. число случаев смерти, обусловленных употреблением наркотиков, выросло почти в три раза. Этот регион также является единственным, где наркотики входят в десятку главных причин утраты лет здоровой жизни в результате преждевременной смерти и инвалидности, тогда как во всех других регионах употребление наркотиков не поднимается выше 25-й строчки.

### Источники данных и методология

Публикуемые ВОЗ «Глобальные оценки состояния здоровья» представляют собой всеобъемлющие, сопоставимые и транспарентные временные ряды данных о состоянии здоровья населения, в том числе данных об ожидаемой продолжительности жизни, ожидаемой продолжительности здоровой жизни, смертности и заболеваемости, а также бремени болезней на глобальном, региональном и страновом уровнях, представленных в распределении по возрасту, полу и причинам смерти и инвалидности, за период с 2000 г.

Обновленные оценки дают ясное указание на то, в каких сферах требуется срочное повышение объема выделяемых ресурсов.

COVID-19 уже унес более 1,7 млн жизней. Люди, больные другими заболеваниями (такими как болезни сердца, сахарный диабет и респираторные заболевания), находятся в группе повышенного риска осложнений и смерти в случае заражения COVID-19.

Органы здравоохранения во всем мире нуждаются в актуальных, надежных и готовых к практическому применению данных для осведомленного принятия решений, особенно в условиях глобальной пандемии. В рамках следующего обновления этих оценок будет проведен анализ прямого и косвенного воздействия пандемии COVID-19 на показатели смертности и заболеваемости.

Источник: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>