

Клинические исследования безопасности и переносимости живой вакцины интраназального применения для профилактики коклюша

А. Ю. Медкова¹, А. А. Лиджиева¹, Е. Г. Сёмин¹, Л. Н. Синяшина¹, Р. А. Сюндюкова¹,
И. Н. Дьяков², Л. В. Колобухина¹, И. С. Кружкова¹, Л. Н. Меркулова¹, М. Г. Русанова³,
Н. А. Антипат³, С. В. Сметанина³, Г. И. Каратаев^{1*}

1 – ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России), 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18

2 – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» (ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова), 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

3 – ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ»), 125310, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63

*Контактное лицо: Каратаев Геннадий Иванович. E-mail: karataevgi@rambler.ru

ORCID: А. Ю. Медкова – <https://orcid.org/0000-0002-1509-0622>; А. А. Лиджиева – <https://orcid.org/0000-0002-1537-6444>; Е. Г. Сёмин – <https://orcid.org/0000-0001-6696-8362>; Л. Н. Синяшина – <https://orcid.org/0000-0003-1708-5453>; Р. А. Сюндюкова – <https://orcid.org/0000-0001-5600-1967>; И. Н. Дьяков – <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; Л. В. Колобухина – <https://orcid.org/0000-0001-5775-3343>; И. С. Кружкова – <https://orcid.org/0000-0002-4327-6985>; Л. Н. Меркулова – <https://orcid.org/0000-0002-7260-0879>; М. Г. Русанова – <https://orcid.org/0000-0001-6818-4107>; Н. А. Антипат – <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>; С. В. Сметанина – <https://orcid.org/0000-0003-3763-697X>; Г. И. Каратаев – <https://orcid.org/0000-0001-8771-6092>.

Статья поступила: 10.02.2020. Статья принята в печать: 27.01.2021. Статья опубликована: 25.02.2021

Резюме

Введение. В связи с ростом лабораторно подтвержденных случаев коклюша среди подростков и взрослых, распространением стертых форм и выявления бессимптомного носительства возбудителя возникла необходимость в создании новой вакцины против *B. pertussis*. На базе ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» была разработана противококлюшная вакцина, содержащая аттенуированные бактерии *B. pertussis*. В статье представлены данные по клиническому исследованию I фазы противококлюшной вакцины «ГамЖВК, живая вакцина интраназального применения для профилактики коклюша» на здоровых добровольцах. По результатам исследования представлены данные о безопасности и переносимости интраназальной вакцины при первом применении у человека.

Цель. Изучение безопасности и переносимости вакцины «ГамЖВК, живая вакцина интраназального применения для профилактики коклюша».

Материалы и методы. Добровольцы, изъявившие желание участвовать в исследовании, были проинформированы о его целях и задачах, условиях и требованиях к участникам, в том числе о критериях их включения/исключения из исследования. После подписания информированного согласия был проведен скрининг добровольцев на их соответствие критериям включения. Скрининговые исследования и оценку безопасности препарата ГамЖВК проводили на основании анамнеза, субъективных жалоб, оценки жизненно важных показателей, ЭКГ, пикфлоуметрии, результатов лабораторных исследований мочи и крови, иммуноферментного анализа сыворотки крови, анализа назофарингеальных аспиратов на наличие ДНК возбудителя коклюша, результатов физикального осмотра.

Результаты и обсуждение. В исследовании участвовали 36 «здоровых» добровольцев в возрасте 18–40 лет. Не выявлено нежелательных явлений (НЯ) достоверно связанных с применением ГамЖВК. Ни одна из использованных доз препарата не приводила к формированию местных и общих аллергических реакций на интраназальное введение ГамЖВК.

Заключение. Первая фаза слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования показала безопасность и хорошую переносимость препарата ГамЖВК при назальном применении на здоровых добровольцах.

Ключевые слова: коклюш, клиническое исследование, противококлюшная живая вакцина, безопасность, переносимость.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Г. И. Каратаев, А. Ю. Медкова, Л. Н. Синяшина разработали дизайн протокола клинического исследования. А. А. Лиджиева, Л. В. Колобухина, И. С. Кружкова, Л. Н. Меркулова, Н. А. Антипат, С. В. Сметанина выполняли работы по клиническому исследованию. Г. И. Каратаев, А. Ю. Медкова, Г. Е. Семин, Л. Н. Синяшина, А. А. Лиджиева, Р. А. Сюндюкова проводили интерпретацию результатов. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Для цитирования: Медкова А. Ю., Лиджиева А. А., Сёмин Е. Г., Синяшина Л. Н., Сюндюкова Р. А., Дьяков И. Н., Колобухина Л. В., Кружкова И. С., Меркулова Л. Н., Русанова М. Г., Антипат Н. А., Сметанина С. В., Каратаев Г. И. Клинические исследования безопасности и переносимости живой вакцины интраназального применения для профилактики коклюша. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):114–119. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-114-119>

A Clinical Study of the Safety and Tolerability of Live Nasal Vaccines for the Prevention of Pertussis

Alisa Yu. Medkova¹, Alevtina A. Lidzheva¹, Evgenij G. Semin¹, Lyudmila N. Sinyashina¹,
Rezida A. Sioundiukova¹, Ilya N. Dyakov², Ludmila V. Kolobukhina¹, Irina S. Kruzhkova¹,
Liliya N. Merkulova¹, Marina G. Rusanova³, Natalia A. Antipyat³, Svetlana V. Smetanina³,
Gennadij I. Karataev^{1*}

© Медкова А. Ю., Лиджиева А. А., Сёмин Е. Г., Синяшина Л. Н., Сюндюкова Р. А., Дьяков И. Н., Колобухина Л. В., Кружкова И. С., Меркулова Л. Н., Русанова М. Г., Антипат Н. А., Сметанина С. В., Каратаев Г. И., 2021

© Medkova A. Yu., Lidzheva A. A., Semin E. G., Sinyashina L. N., Sioundiukova R. A., Dyakov I. N., Kolobukhina L. V., Kruzhkova I. S., Merkulova L. N., Antipyat N. A., Smetanina S. V., Karataev G. I., 2021

1 – N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology, 18, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia
2 – Federal State Budgetary Scientific Institution «L. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Malyj Kazennyj lane, Moscow, 105064, Russia
3 – State Budgetary Healthcare Agency Infectious diseases clinical hospital No. 1 of the Moscow city health Department, 63, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125310, Russia

*Corresponding author: Gennadij I. Karataev. E-mail: karataevgi@rambler.ru

ORCID: Alisa Y. Medkova – <https://orcid.org/0000-0002-1509-0622>; Alevtina A. Lidzhieva – <https://orcid.org/0000-0002-1537-6444>; Evgenij G. Semin – <https://orcid.org/0000-0001-6696-8362>; Lyudmila N. Sinyashina – <https://orcid.org/0000-0003-1708-5453>; Rezida A. Sioundioukova – <https://orcid.org/0000-0001-5600-1967>; Ilya N. Dyakov – <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; Ludmila V. Kolobukhina – <https://orcid.org/0000-0001-5775-3343>; Irina S. Kruzhkova – <https://orcid.org/0000-0002-4327-6985>; Liliya N. Merkulova – <https://orcid.org/0000-0002-7260-0879>; Marina G. Rusanova – <https://orcid.org/0000-0001-6818-4107>; Natalia A. Antipyat – <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>; Svetlana V. Smetanina – <https://orcid.org/0000-0003-3763-697X>; Gennadij I. Karataev – <https://orcid.org/0000-0001-8771-6092>.

Received: 10.02.2020. Revised: 27.01.2021. Published: 25.02.2021

Abstract

Introduction. Due to the growth of laboratory-confirmed cases of pertussis among adolescents and adults, the spread of latent form of disease and the identification of asymptomatic carriage of the pathogen, the need arose to create a new vaccine against *B. pertussis*. On the basis of N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology, a pertussis vaccine, containing attenuated *B. pertussis* bacteria, was developed. The article presents data on a clinical trial of the first phase of the pertussis vaccine "GumGVK, live intranasal vaccine for the prevention of pertussis" in healthy volunteers. Based on the results of the study, data shows the safety and tolerability of the first intranasal vaccine using on humans.

Aim. To Study the safety and tolerability of the vaccine "GamGVK, live vaccine for intranasal use for the prevention of whooping cough»

Materials and methods. Volunteers who expressed a desire to participate in the study were informed about its goals and objectives, conditions and requirements for participants, including the criteria for their inclusion/exclusion from the study. After signing the informed consent, the volunteers were screened for their compliance with the inclusion criteria. Screening studies and safety assessment of the drug were performed on the basis of anamnesis, subjective complaints, assessment of vital signs, ECG, peak flowmetry, results of laboratory tests of urine and blood, enzyme immunoassay of blood serum, analysis of nasopharyngeal aspirates for the presence of pertussis pathogen DNA, results of physical examination.

Results and discussion. The study involved 36 "healthy" volunteers aged 18–40 years. The average age of the volunteers was 26.2 ± 5.5 years. Not reliably identified AES associated with the use of GumGVK. None of the used doses of the drug led to the formation of local and General allergic reactions to intranasal administration of GumGVK.

Conclusions. The drug GumGVK is safe for nasal use, has good tolerance.

Keywords: pertussis, live vaccine, anti-pertussis vaccine.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Gennadij I. Karataev, Alisa Yu. Medkova, Lyudmila N. Sinyashina developed the design of the clinical trial Protocol. Alevtina A. Lidzhieva, Ludmila V. Kolobukhina, Irina S. Kruzhkova, Liliya N. Merkulova, Natalia A. Antipyat, Svetlana V. Smetanina performed the work for a clinical trial. Gennadij I. Karataev, Alisa Yu. Medkova, Evgenij G. Semin, Lyudmila N. Sinyashina, Alevtina A. Lidzhieva, Rezida A. Sioundioukova participated in data interpretation. All authors participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

For citation: Medkova A. Yu., Lidzhieva A. A., Semin E. G., Sinyashina L. N., Sioundioukova R. A., Dyakov I. N., Kolobukhina L. V., Kruzhkova I. S., Merkulova L. N., Antipyat N. A., Smetanina S. V., Karataev G. I. A clinical study of the safety and tolerability of live nasal vaccines for the prevention of pertussis. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(1):114–119. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-114-119>

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие отмечается значительный рост числа лабораторно подтвержденных случаев коклюша среди подростков и взрослых [1–3], распространение стертых форм заболевания, выявлены бессимптомные носительства бактерий *B. pertussis* [2, 4, 5]. В США, где охват детей прививками АаКДС близок к 95 %, с начала 2000-х годов отмечен значительный рост регистрации коклюша, приближающийся к довакцинному периоду [6, 7]. Растёт заболеваемость в Италии и Англии [8, 9]. Отмечен рост числа регистрируемых случаев коклюша в Санкт-Петербурге и Москве на фоне сохранения уровня заболеваемости в России [10, 11]. В текущем году отмечен 30 % рост заболеваемости в сравнении с предыдущим годом.

Для профилактики коклюша в настоящее время в мире используют препараты АКДС-вакцины, содержащей корпускулярный коклюшный компонент (ККВ) или бесклеточный коклюшный компонент (БКВ) в сочетании с инактивированными дифтерийным и столб-

нячным токсинами, называемый АаКДС. Иногда ККВ или БКВ используют как моновакцины. Существуют поливакцины, содержащие помимо АКДС антиген гепатита В. Несмотря на высокую эффективность АКДС, содержащей ККВ, практика её использования выявила побочные эффекты, для устранения которых был предложен препарат БКВ, состоящий из нескольких очищенных антигенов коклюшного микроба. Считается, что БКВ менее токсична, но прямые исследования на приматах показали, что она не обеспечивает антибактерийного иммунитета и не защищает животных от экспериментальной коклюшной инфекции [12]. На невысокую эффективность ревакцинации подростков и взрослых БКВ указывают результаты определения ее эффективности при сравнительном определении заболеваемости вакцинированной и невакцинированной популяций [13, 14].

Другим важным недостатком современных коклюшных вакцин является невысокая длительность сформированного иммунитета. Опыт изучения эффективности противокклюшных вакцин различного ти-

па выявил, что длительность поствакцинального иммунитета не превышает 5–7 лет. После перенесенного заболевания напряженный иммунитет сохраняется до 15 лет [15].

Все современные коклюшные вакцины вводят детям старше 2–3 месяцев не менее трёх раз. Таким образом, полный цикл вакцинации завершается не раньше, чем к 6 месячному возрасту ребёнка, что сохраняет высокий риск в первые, самые опасные для заболевания коклюшем месяцы его жизни.

Рост заболеваемости коклюшем, в том числе среди старших детей и взрослого населения, привёл к пониманию необходимости ревакцинации подростков и взрослых. Рассматривается необходимость вакцинации матерей и формирования «семейного иммунитета» [3, 4, 16, 17]. Для этих целей в настоящее время может быть рекомендована только БКВ, которая, как упомянуто выше, не обеспечивает защиту детей и взрослых от заражения и распространения инфекции и, следовательно, практически бесполезна для ревакцинации, основной целью которой является предотвращение распространения заболевания в популяции.

Таким образом, приходится констатировать, что, несмотря на целесообразность ревакцинации подростков и взрослых, в настоящее время отсутствует вакцина, приемлемая для этих целей. ККВ не рекомендована ВОЗ к применению у взрослых, а современная БКВ, рекомендованная для этих целей, скорее всего неэффективна. БКВ продемонстрировала свою эффективность и безопасность в качестве альтернативы ККВ для вакцинации младенцев. Такая вакцинация контролирует смертность и тяжесть заболевания детей младенческого, наиболее уязвимого для коклюша возраста. Однако, так же как и ККВ, она требует 3–4-кратной вакцинации и не защищает детей от повторного инфицирования и заболевания при незавершённом цикле вакцинации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Простое слепое исследование выполнено на основании разрешения Министерства здравоохранения № 895 от 28 декабря 2016 года. Участникам исследования, после добровольного подписания информированного согласия был проведён скрининг добровольцев на их соответствие критериям включения: мужчины/женщины в возрасте от 18 до 40 лет, с верифицированным диагнозом «Здоров», отсутствие специфических антител к возбудителю коклюша (отрицательный результат ИФА в соответствии с инструкцией производителя тест-системы для выявления антител к возбудителю коклюша) и ДНК *B. pertussis* в назофарингеальных мазках (методом ПЦР) и другим.

Обследование добровольцев в период скрининга проводили амбулаторно. Согласно дизайну исследования 36 отобранных добровольцев были разделе-

ны на три группы по 12 человек. Добровольцы каждой группы получали вакцину в дозах: $2,5 \times 10^8$ КОЕ (группа 1), 109 КОЕ (группа 2) и 4×10^9 КОЕ (группа 3). В каждую группу входили 3 добровольца, получивших плацебо. Включение добровольцев в исследование с эскалацией дозы препарата проводилось после оценки параметров безопасности и получения положительного решения независимого комитета по мониторингу данных об увеличении дозы. После однократного дозирования добровольцев период наблюдения составил 150 дней амбулаторно.

Препарат ГамЖБК и его применение. Исследуемый препарат ГамЖБК – лиофилизат аттенуированных бактерий *B. pertussis* 4MKS во флаконе. Плацебо – стерильный лиофилизат стабилизатора для последующего растворения в 0,9 % хлорида натрия для инъекций. Перед применением во флакон вводили раствор натрия хлорида 0,9 % в количестве 0,5–8,0 мл в зависимости от дозы.

Добровольцы принимали плацебо/исследуемый препарат в боксированном стационаре инфекционного отделения. Препарат вводился назофарингеально последовательно в каждый носовой ход с обязательным вздохом для лучшего усвоения. После введения доброволец находился в стационаре под наблюдением в течение 48 часов; для дальнейшей оценки безопасности, добровольцы приходили в клинический центр на амбулаторные приемы.

Количественное определение ДНК *B. pertussis* в заднеглоточных аспиратах методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Для молекулярно-биологического анализа использовали ДНК, выделенную из смывов заднеглоточных мазков (аспиратов), которая отбиралась на каждом визите добровольца. Осадки препаратов после центрифугирования обрабатывали раствором гуанидина тиоцианата с последующей сорбцией ДНК на магнитном сорбенте фирмы Promega (США) [12, 13]. Для определения количества геном-эквивалентов ДНК *B. pertussis* в заднеглоточных аспиратах использована разработанная и валидированная нами тест-система ПЦР-РВ [13].

Оценка безопасности и переносимости. Безопасность и переносимость оценивали на каждом визите добровольца на основании субъективных жалоб, изменений жизненно-важных показателей, ЭКГ, пикфлоуметрии, результатов лабораторных исследований мочи и крови, результатов физикального осмотра после подписания информированного согласия.

Аллергизирующую активность ГамЖБК оценивали путем определения IgE с помощью ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия) после однократной интраназальной вакцинации, анализа местных реакций и состояния здоровья добровольца, которые проводились при каждом визите добровольца.

Соответствие добровольцев критериям включения определяли по результатам сбора анамнеза и проведения лабораторных исследований.

Отсутствие специфических антител к возбудителю коклюша определяли с помощью ИФА в соответствии с инструкцией производителя тест-систем RIDASCREEN® Bordetella IgG (r-biopharm, Lot: 11037), RIDASCREEN® Bordetella IgM (r-biopharm, Lot: 12426), RIDASCREEN® Bordetella IgA (r-biopharm, Lot: 13316).

Возбудитель в носо-/ротоглотке добровольцев определяли с помощью метода ПЦР-РВ по разработанной методике из материала ротоглоточных тампонов.

Наличие антител к ВИЧ и вирусу гепатита С, наличие поверхностного антигена вируса гепатита В и возбудителя сифилиса определяли в клинической лаборатории с использованием сертифицированных методов и тест-систем.

Признаки алкогольной или наркотической зависимости определяли с помощью физикального обследования и анализа на присутствие продуктов метаболизма наркотических веществ в моче с помощью набора полосок «ИммуноХром-5-МУЛЬТИ-Экспресс» (ООО «МЕД-ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА», Россия) на амфетамин, марихуану, морфин, кокаин и метамфетамин.

Беременность, лактация (для женщин) определяли с помощью тест-полоски «FRAUTEST Express» по моче (AXIOM GmbH, Германия).

Функцию внешнего дыхания определяли с помощью пикфлоуметра MicroPeak (Великобритания) на скрининговом визите и через 24 часа после введения препарата.

Электрокардиографическое исследование выполняли на многоканальном (12 каналов), с автоматическим режимом, переносном электрокардиографе ЭК12Т «Альтон-106 Ц» (ООО «Альтомедика», Россия).

Определение параметров лабораторных исследований крови и мочи добровольцев проводили в лаборатории центра по сертифицированным методам в соответствии с утверждёнными инструкциями.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью описательной статистики и программного обеспечения GraphPad Prism. Нормальность распределения оценивали с по-

мощью KS-теста. Учитывая, что распределение значений не соответствовало пуассоновскому на всех временных точках и численность групп составила 9 человек, для статистической обработки и оценки достоверности различий между значениями медианы IgE в группах использовали непараметрический критерий Манна – Уитни.

Число и процент добровольцев с НЯ. Их связь с исследуемым препаратом и степень тяжести определяли в соответствии с СТCAE версия 4.03 [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Демографический состав добровольцев

В исследовании участвовали 36 «здоровых» добровольцев в возрасте 18–40 лет. Средний возраст добровольцев составил $26,2 \pm 5,5$ лет. Мужчин 44 %, женщин 56 %. Все добровольцы постоянно проживают в Москве или в Подмосковье.

Оценка аллергенности препарата ГамЖВК по уровню общего IgE

Уровень общего IgE в крови является относительным показателем, позволяющим оценить аллергенность исследуемого препарата. Иммуноглобулины этого класса играют важнейшую роль в инициации реакций гиперчувствительности немедленного типа. В качестве показателя, свидетельствующего об аллергенности вакцины, было принято кратное возрастание общего уровня IgE у вакцинированных пациентов в сравнении со значениями, выявленными на 0-е сутки (до введения препарата или плацебо) (рисунок 1).

Распределение значений IgE не соответствовало пуассоновскому на всех временных точках (согласно KS-тесту нормальности), в связи с чем для статистической обработки использовали непараметрический критерий Манна – Уитни.

Как видно из приведенных данных различия в уровне IgE между группой плацебо и добровольцами, получившими максимальную дозу вакцины, явля-

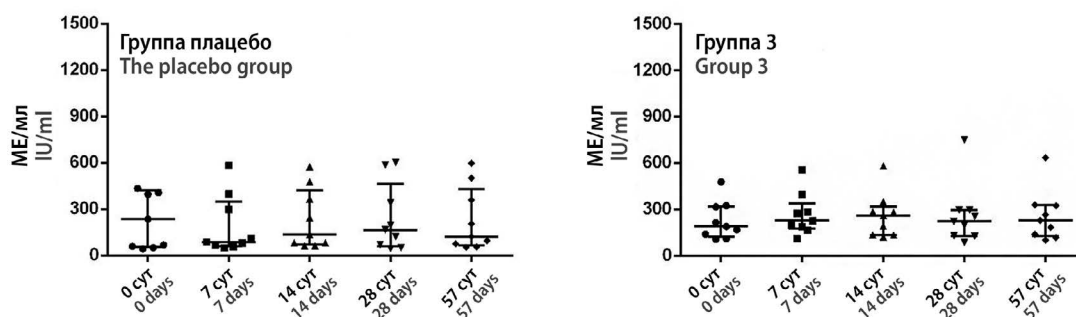


Рисунок 1. Уровни IgE в сыворотке крови добровольцев, получивших плацебо и максимальную дозу. В сравнении с исходным уровнем для группы плацебо на 7-е сутки $p = 0,78$, на 14-е сутки $0,78$, на 28-е сутки $p = 0,95$, на 57-е сутки $p = 0,98$; для группы 3 $p = 0,45$, $p = 0,65$, $p = 0,91$, $p = 0,75$ соответственно

Figure 1. IgE levels in the blood serum of volunteers who received placebo 1A and the maximum dose. Compared with the baseline for the placebo group on the 7th day $p = 0.78$, on the 14th day 0.78 , on the 28th day $p = 0.95$, on the 57th day $p = 0.98$; for group 3 $p = 0.45$, $p = 0.65$, $p = 0.91$, $p = 0.75$ respectively

ются недостоверными. Также не выявлено достоверного отличия в значениях IgE в крови добровольцев после введения разных доз вакцины (результаты не представлены). Полученные результаты, а также отсутствие местных и общих аллергических реакций свидетельствуют о том, что препарат ГамЖВК не обладает алергизирующими свойствами.

Оценка безопасности и переносимости препарата ГамЖВК

При анализе раннего поствакцинального периода на трех дозах местных реакций не выявили ни у одного добровольца. Было зафиксировано одно нежелательное явление на максимальной дозе (4×10^9 КОЕ – 3 группа) в виде кратковременного повышения температуры тела до $37,1^\circ\text{C}$ (в точке «3 часа» после введения препарата), заложенности носа и недомогания. Отсутствие четких клинических признаков ОРВИ и наличие временной связи с приемом препарата позволяет, по формальному основанию, определить причинно-следственную связь между НЯ и приёмом препарата как «условную». Однако отсутствие местных аллергических реакций, изменения уровня IgE, а также несоответствие картины НЯ клиническим признакам инфекционного процесса при коклюше ставит под сомнение достоверность связи НЯ с применением препарата. Остальные выявленные НЯ носили транзиторный характер и относились к отклонениям от нормы в лабораторно-инструментальном обследовании, не имели нарастающего эффекта при эскалации дозы и были расценены как клинически не значимые по классификации СТСАЕ и не связанные с применением исследуемого препарата. Результаты анализа НЯ и их связи с приёмом препарата суммированы в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что при данном объеме выборки и большом числе измеряемых параметров хотя бы одно НЯ, обусловленное любым отклонением от нормы любого измеренного параметра, наблюдается почти у 96 % добровольцев, получивших ГамЖВК, и у 78 %, получивших плацебо. Различия числа НЯ, связанных с небольшими отклонениями некоторых лабораторных параметров, при данном объеме выборок (9 у плацебо и 27 у препарата) не позволяет сделать заключение об их достоверности.

Количественный анализ отклонений значений всех измеренных лабораторных параметров у вакцинированных добровольцев и в группе плацебо показал, что в большинстве случаев абсолютные значения отклонений не превышали нескольких процентов от границы нормы, а процент добровольцев с отклонением от нормы среди получивших вакцину ГамЖВК и плацебо отличался не более чем на 0,7–1,5 %. По 14 лабораторным показателям НЯ встречались либо только у добровольцев, получивших плацебо, и не наблюдались у получивших ГамЖВК, либо встречались в обеих группах с одинаковой частотой. Этот результат указывает на отсутствие статистически

достоверной разницы в количестве НЯ в группе вакцинированных и плацебо и на отсутствие связи НЯ с препаратом. Наблюдение за каждым из добровольцев, включая случаи респираторных заболеваний и одного НЯ, условно связанного с кашлем, подтверждает справедливость сделанного вывода. Описанные НЯ не имели клинических последствий и трактовались ими как клинически не значимые по классификации СТСАЕ.

Таблица 1. Общее число добровольцев с нежелательными явлениями, вакцинированных различными дозами ГамЖВК, и их связь с препаратом

Table 1. Total number of volunteers with adverse events vaccinated with different doses of GumGVK and their relationship with the drug.

Параметр Parameter	Плацебо n = 9 Placebo n = 9		Группа 1 $2,5 \times 10^8$ Group 1 $2,5 \times 10^8$		Группа 2 10^9 Group 2 10^9		Группа 3 4×10^9 Group 3 4×10^9	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Добровольцы с НЯ Volunteers with AE	7	77,8	9	100,0	9	100,0	8	88,9
Добровольцы с СНЯ Volunteers with SAE	0	0	0	0	0	0	0	0
Добровольцы с НЯ «определенная» Volunteers with AE "defined"	0	0	0	0	0	0	0	0
Добровольцы с НЯ «вероятная» Volunteers with AE "probable"	0	0	0	0	0	0	0	0
Добровольцы с НЯ «возможная» Volunteers with AE "possible"	0	0	0	0	0	0	0	0
Добровольцы с НЯ «сомнительная» Volunteers with AE "questionable"	0	0	0	0	0	0	0	0
Добровольцы с НЯ «условная» Volunteers with AE "conditional"	0	0	0	0	0	0	1	11,1
Добровольцы с НЯ «не связано» Volunteers with AE "is not associated"	7	100,0	9	100,0	9	100,0	7	77,8

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первая фаза клинического исследования, направленная на изучение безопасности и подбора дозы живой коклюшной вакцины интраназального применения для профилактики коклюша, проведенная на 36 здоровых добровольцах, не выявила нежелательных явлений, связанных с применением препарата. Отсутствие вакцинальных реакций (местные и общие) у 100 % здоровых добровольцев позволяет сделать заключение о хорошей переносимости пре-

парата ГамЖВК. С точки зрения переносимости и безопасности «ГамЖВК, живая вакцина интраназального применения для профилактики коклюша», максимальная из исследованных доз препарата, может быть использована на следующих этапах клинического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Locht C. Pertussis: Where did we go wrong and what can we do about it? *J. of infection*. 2016;72:34–40. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.04.020.
- Wood N., McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(3):201–211. DOI: 10.1016/j.prrv.2008.05.010.
- Wiley K. E., Zuo Y., Macartney K. K., McIntyre P. B. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013;31(4):618–625. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.052.
- Wendelboe A. M., Njamkepo E., Bourillon A. et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):293–299. DOI: 10.1097/01.inf.0000258699.64164.6d.
- Медкова А. Ю., Аляпкина Ю. С., Синяшина Л. Н., Амелина И. П., Алексеев Я. И., Каратаев Г. И., Боковой А. Г. Распространенность стертых форм коклюша и анализ фазовых состояний бактерий *Bordetella pertussis*. *Детские инфекции*. 2010;9(4):19–22.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic – Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(28):517–522.
- Rosewell A., Spokes P. J., Gilmour R. E. NSW Annual vaccine-preventable disease report, 2011. *NSW Public Health Bull*. 2012;23(9–10):171–178. DOI: 10.1071/NB12086.
- Gonfiantini M. V., Carloni E., Gesualdo F. et al. Epidemiology of pertussis in Italy: disease trends over the last century. *Eurosurveillance*. 2014;19(40):20921. DOI: 10/2807/1560-7917.es2014.19.40.20921.
- Confirmed pertussis in England and Wales: data to end – November 2012. Health Protection report. London. 2012;126(51). Available at: <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2012/news5112.htm#prtss1211>.
- Иозефович О. В., Харит С. М., Каплина С. П., Гостев В. В., Сидоренко С. В., Калиногорская О. С., Кветная А. С., Тимофеева Е. В., Окунева М. А. Распространенность коклюша у длительно кашляющих детей 6–17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС-вакциной. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;5(66):56–59.
- Лобзин Ю. В., Харит С. М. Проблемы вакцинопрофилактики: краткая история, современное состояние и пути решения. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2014;6:30–37.
- Warfel J. M., Zimmerman L. I., Merkel T. J. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(2):787–792. DOI: 10/1073/pnas.1314688110.
- Kilgore P. E., Salim A. M., Zervos M. J., Schmitt H. J. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clinical Microbiology Rev*. 2016;29(3):449–486. DOI: 10.1128/CMR.00083-15.
- Chen Z., He Q. Immune persistence after pertussis vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(4):744–756. DOI: 10.1080/21645515.2016.1259780.
- Guiso N., Njamkepo E., Vié le Sage F. et al. Long-term humoral and cell-mediated immunity after acellular pertussis vaccination compares favourably with whole-cell vaccines 6 years after booster vaccination in the second year of life. *Vaccine*. 2007;25(8):1390–1397. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.10.048.
- Wendelboe A. M., Njamkepo E., Bourillon A. et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):293–299. DOI: 10/1097/01.inf.0000258699.64164.6d.
- Tanaka M., Vitek C. R., Pascual F. B. et al. Trends in pertussis among infants in the United States. 1980–1999. *JAMA*. 2003;290(22):2968–2975. DOI: 10/1001/jama.290.22.2968.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). U.S. Department of health and human services.

REFERENCES

- Locht C. Pertussis: Where did we go wrong and what can we do about it? *J. of infection*. 2016;72:34–40. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.04.020.
- Wood N., McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(3):201–211. DOI: 10.1016/j.prrv.2008.05.010.
- Wiley K. E., Zuo Y., Macartney K. K., McIntyre P. B. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013;31(4):618–625. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.052.
- Wendelboe A. M., Njamkepo E., Bourillon A. et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):293–299. DOI: 10/1097/01.inf.0000258699.64164.6d.
- Medkova A. Yu., Alyapkina Yu. S., Sinyashina L. N., Amelina I. P., Alekseev Ya. I., Karataev G. I., Bokovoy A. G. The prevalence of subclinical forms of pertussis and analysis of phase states of bacteria *Bordetella pertussis*. *Detskie infekcii = CHILDREN INFECTIONS*. 2010;9(4):19–22. (In Russ.).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic – Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(28):517–522.
- Rosewell A., Spokes P. J., Gilmour R. E. NSW Annual vaccine-preventable disease report, 2011. *NSW Public Health Bull*. 2012;23(9–10):171–178. DOI: 10.1071/NB12086.
- Gonfiantini M. V., Carloni E., Gesualdo F. et al. Epidemiology of pertussis in Italy: disease trends over the last century. *Eurosurveillance*. 2014;19(40):20921. DOI: 10/2807/1560-7917.es2014.19.40.20921.
- Confirmed pertussis in England and Wales: data to end – November 2012. Health Protection report. London. 2012;126(51). Available at: <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2012/news5112.htm#prtss1211>.
- Iozefovich O. V., Kharit S. M., Kaplina S. P., Gostev V. V., Sidorenko S. V., Kalinogorskaya O. S., Kvetnaya A. S., Timofeeva E. V., Okuneva M. A. *Rasprostranjonnost' kokljusha u dlitel'no kashljajushhih detej 6–17 let, privityh v rannem vozraste AKDS-vakcinnoj* [The prevalence of pertussis in long coughing children 6–17 years old, vaccinated at an early age with DTP vaccine]. *Jepidemiologija i vakcino-profilaktika*. 2012;5(66):56–59. (In Russ.).
- Lobzin Ju. V., Harit S. M., *Problemy vakcinoprofilaktiki: kratkaja istorija, sovremennoe sostojanie i puti reshenija* [Problems of Vaccine Prevention: A Brief History, Current State and Solutions]. *Ėpidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases*. 2014;6:30–37. (In Russ.).
- Warfel J. M., Zimmerman L. I., Merkel T. J. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(2):787–792. DOI: 10/1073/pnas.1314688110.
- Kilgore P. E., Salim A. M., Zervos M. J., Schmitt H. J. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clinical Microbiology Rev*. 2016;29(3):449–486. DOI: 10.1128/CMR.00083-15.
- Chen Z., He Q. Immune persistence after pertussis vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(4):744–756. DOI: 10.1080/21645515.2016.1259780.
- Guiso N., Njamkepo E., Vié le Sage F. et al. Long-term humoral and cell-mediated immunity after acellular pertussis vaccination compares favourably with whole-cell vaccines 6 years after booster vaccination in the second year of life. *Vaccine*. 2007;25(8):1390–1397. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.10.048.
- Wendelboe A. M., Njamkepo E., Bourillon A. et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):293–299. DOI: 10/1097/01.inf.0000258699.64164.6d.
- Tanaka M., Vitek C. R., Pascual F. B. et al. Trends in pertussis among infants in the United States. 1980–1999. *JAMA*. 2003;290(22):2968–2975. DOI: 10/1001/jama.290.22.2968.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). U.S. Department of health and human services.