



Перспективы применения индивидуализированного интегрального анализа нежелательных явлений при клинических исследованиях вакцин

Верведа А. Б.^{1,2}, Сыраева Г. И.^{1,3}, Василюк В. Б.^{1,4}, Фарапонова М. В.¹

¹ ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУН «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины» ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Данная работа является продолжением изучения безопасности лекарственной терапии в клинических исследованиях, в рамках которого был предложен алгоритм принятия решений на основе метода количественного интегрального анализа нежелательных явлений (НЯ). Для внедрения разработанного алгоритма в клиническую практику необходима его апробация на различных группах лекарственных средств. В качестве препарата для тестирования выбраны вакцины для активной профилактики вирусного гепатита А. Полученные результаты могут стать основой для оценки возможностей метода при формировании прогноза развития неблагоприятных реакций в процессе вакцинопрофилактики.

Цель. Определение эффективности и перспективных направлений применения индивидуализированного интегрального анализа нежелательных явлений по результатам клинических испытаний на примере вакцин для активной профилактики вирусного гепатита А.

Материалы и методы. Индивидуализированная интегральная оценка НЯ выполнена с использованием алгоритма, основные этапы которого подробно представлены в предыдущих работах авторов, по результатам клинических исследований безопасности и иммуногенности вакцины против вирусного гепатита А, проведённых в соответствии с регуляторными и этическими требованиями Российской Федерации. На этапе определения весовых коэффициентов был осуществлён экспертный опрос для оценки важности отдельных характеристик НЯ с использованием метода анализа иерархий. Математико-статистический анализ индивидуализированных интегральных оценок проводили с использованием валидированного программного обеспечения.

Для решения задачи оценки информативности и дискриминационной значимости гендерно-возрастных и клинико-лабораторных показателей с целью последующего прогноза возможного развития неблагоприятных отклонений в состоянии здоровья использовали модуль GDA — Общие модели дискриминантного анализа.

Результаты. В процессе реализации основных этапов количественного интегрального анализа НЯ по результатам клинического исследования вакцин для профилактики вирусного гепатита А на системно-органном и организменном уровнях получены данные, свидетельствующие об отсутствии необходимости дополнительной экспертной оценки или повторного проведения исследования этого препарата. Установленная в настоящей работе частота встречаемости нежелательных реакций по отдельным органам и системам была выше уровня для аналогичных вакцин, приведённых в протоколе исследования. С использованием дискриминантного анализа проведена оценка информативности отдельных гендерно-возрастных и клинико-лабораторных показателей, полученных во время скрининга добровольцев, для разделения групп лиц с повышенной и умеренной индивидуальной чувствительностью к введению вакцин для профилактики вирусного гепатита А. Установлено, что только 8 из 37 показателей вносили статистически значимый вклад в разделение анализируемых групп. Изучаемые показатели имели низкую информативность, что свидетельствует о недостаточной специфичности признаков среди данных скринингового обследования для прогноза развития неблагоприятных отклонений в состоянии здоровья. Общий уровень дискриминации анализируемых групп на основе данных скринингового обследования добровольцев составил около 79%. Доля правильной классификации группы лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью к введению препарата составила 63%.

Выводы. Разработанный и апробированный на примере вакцин для профилактики вирусного гепатита А метод количественного интегрального анализа НЯ показал перспективность его применения для выделения лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью в ходе вакцинопрофилактики на основе исходных гендерно-возрастных, демографических и клинико-лабораторных показателей. Дальнейшие исследования планируется проводить на объединённых данных о нежелательных реакциях при применении вакцин со сходными органоспецифическими и системными нарушениями как в ходе клинических исследований, так и по данным автоматизированной информационной системы «Фармаконадзор», а также путём расширения методов математико-статистической обработки данных, включая нейросетевой анализ.

Ключевые слова: нежелательные явления; количественный интегральный анализ; индивидуализация; клинические исследования; статистический анализ; безопасность лекарственных средств

Для цитирования: Верведа А. Б., Сыраева Г. И., Василук В. Б., Фарапонова М. В. Перспективы применения индивидуализированного интегрального анализа нежелательных явлений при клинических исследованиях вакцин. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2025;5(3):21-37. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-080>. EDN: UNSHEV.

Поступила: 16.07.2025. **В доработанном виде:** 18.08.2025. **Принята к печати:** 02.09.2025. **Опубликована:** 30.10.2025.

Prospects for the application of individualized integrated analysis of adverse events in vaccine clinical trials

Aleksey B. Verveda^{1,2}, Gulnara I. Syraeva^{1,3}, Vasilii B. Vasilyuk^{1,4}, Maria V. Faraponova¹

¹ Eco-Safety Research Center LLC, St. Petersburg, Russian Federation

² Research Institute of Industrial and Maritime Medicine of Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

³ First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Introduction. This work is a continuation of the study of the safety of drug therapy in clinical trials, within the framework of which a decision-making algorithm based on the quantitative integral analysis of adverse events (AE) was proposed. It is necessary to test the developed algorithm in clinical practice on various groups of drugs. Vaccines for the active prevention of viral hepatitis A were selected for testing. The results obtained can form the basis for assessing the capability of the method in forming a forecast for the development of adverse reactions during vaccination.

Objective. Determination of the effectiveness and promising areas of application of individualized integral analysis of adverse events based on the results of clinical trials using vaccines for the active prevention of viral hepatitis A as an example.

Materials and methods. Individualized integral assessment of AE was performed using an algorithm, the main stages of which are presented in detail in the previous works of the authors, based on the results of clinical studies of the vaccine's safety and immunogenicity against viral hepatitis A, conducted in accordance with the regulatory and ethical requirements of the Russian Federation. At the stage of determining the weighting factors, an expert survey was conducted using the hierarchy analysis method to assess the importance of individual characteristics of adverse events. Mathematical and statistical analyses of individualized integral assessments were performed using validated software. To solve the problem of assessing the information content and discriminatory significance of gender-age and clinical-laboratory indicators for the purpose of subsequent prediction of the possible development of adverse health deviations, the GDA module — General Discriminant Analysis Models — was used.

Results. In the process of implementing the main stages of the quantitative integral analysis of AE based on the results of a clinical study of vaccines for the prevention of viral hepatitis A at the system-organ and organism levels, data were obtained indicating that there is no need for additional expert assessment or repeated study of this drug. The frequency of adverse reactions for individual organs and systems established in this study was higher than the level for similar vaccines listed in the study protocol. Using discriminant analysis, the information content of individual gender-age and clinical-laboratory indicators obtained during the screening of volunteers was assessed to separate groups of individuals with increased and moderate sensitivity to the introduction of vaccines for the prevention of viral hepatitis A. Only 8 of 37 indicators made a statistically significant contribution to the separation of the analyzed groups. The indicators being studied had low information content, which indicates insufficient specificity of the features among the screening examination data for predicting the development of adverse health conditions. The overall level of discrimination of the analyzed groups based on the screening examination data of volunteers was approximately 79%. The proportion of correct classification of the group of individuals with increased sensitivity to drug introduction was 63%.

Conclusions. The method of quantitative integral analysis of adverse events developed and tested on the example of vaccines for the prevention of viral hepatitis A has shown the potential for its use in identifying individuals with increased individual sensitivity during vaccination based on initial gender-age, demographic, and clinical-laboratory parameters. Further studies are planned to be conducted on pooled data on adverse reactions during the use of vaccines with similar organ-specific and systemic disorders during clinical trials and according to the automated information system "Pharmacovigilance", as well as by expanding the methods of mathematical and statistical data processing, including neural network analysis.

Keywords: adverse events; quantitative integral analysis; individualization; clinical trials; statistical analysis; drug safety

For citation: Verveda AB, Syraeva GI, Vasilyuk VB, Faraponova MV. Prospects for the application of individualized integrated analysis of adverse events in vaccine clinical trials. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(3):21-37. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-080>. EDN: UNSHEV.

Received: 16.07.2025. **Revision received:** 18.08.2025. **Accepted:** 02.09.2025. **Published:** 30.10.2025.

Введение / Introduction

Ранее нами была разработана методика углублённого изучения безопасности фармакотерапии на основе количественного интегрального анализа нежелательных явлений (НЯ), которая представляет собой пятиэтапную индивидуализированную оценку выявленных нежелательных реакций в клинических исследованиях [1]. Апробация разработанного подхода на основе результатов клинических исследований препарата с международным непатентованным наименованием (МНН) трастузумаб позволила подтвердить его эффективность, а также сделать заключение о возможности прогнозирования безопасности назначаемой фармакотерапии, и, в перспективе, перейти к риск-ориентированному подходу при применении данного лекарственного средства на пострегистрационном этапе [2].

Продолжение использования разработанного методического подхода при анализе результатов клинических исследований вакцин обусловлено следующим обстоятельством. Проведённая нами апробация представленного алгоритма в ходе клинических исследований I фазы на примере МНН трастузумаб связана с ключевой особенностью данного этапа — привлечение, как правило, здоровых добровольцев. Использование результатов обследования данного контингента лиц позволяет с высокой долей уверенности утверждать, что выявленные в ходе исследования НЯ связаны преимущественно с анализируемым лекарственным средством, а не с множеством других факторов, которые необходимо учитывать при изучении препарата на пациентах в более поздних фазах (степень тяжести, сопутствующие болезни и ряд других факторов). Однако однократный приём препарата по умолчанию приводит к развитию гораздо меньшего количества НЯ, чем курсовое применение в ходе клинических исследований II–IV фаз на пациентах, что потребует модификации разработанного метода для учёта влияния множества стратифицирующих факторов.

В то же время в ходе клинических исследований вакцин, включая III фазу, дозовые нагрузки в большинстве случаев сопоставимы с аналогичными дозами при вакцинации населения и проводятся на здоровых добровольцах, что позволяет использовать разработанный метод без дополнительной модификации для оценки его возможностей при формировании прогноза развития неблагоприятных реакций в процессе вакцинопрофилактики.

Цель работы / Objective

Определение эффективности и перспективных направлений применения индивидуализированного интегрального анализа НЯ по результатам клинических испытаний на примере вакцин для активной профилактики вирусного гепатита А.

Материалы и методы / Materials and methods

В настоящем исследовании проведена индивидуализированная интегральная оценка НЯ, основные этапы которой подробно представлены в наших предыдущих работах [1, 2], по результатам клинических исследований безопасности и иммуногенности вакцины против вирусного гепатита А, проведённых в соответствии с регуляторными и этическими требованиями Российской Федерации.

На этапе определения весовых коэффициентов был осуществлён экспертный опрос для оценки важности отдельных характеристик нежелательных явлений с использованием метода анализа иерархий (МАИ) [3]. Методология МАИ была реализована экспертами — членами Независимого Комитета по мониторингу данных (HKMD / Independent Data Monitoring Committee), организованного на базе ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность».

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов R 4.4.0 и Statistica 10.0, а также Microsoft Excel 2013 для построения таблиц.

Рассчитывали следующие описательные статистики интегральных групповых показателей НЯ — среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), верхняя (UQ) и нижняя (LQ) квартили. Также приводили численность группы (N), минимальные (Min) и максимальные (Max) значения показателя. Частоты встречаемости в тексте представлены в виде абсолютной частоты (n), относительной частоты (%), а также приведена численность группы (N).

Для решения задачи оценки информативности гендерно-возрастных и клинико-лабораторных показателей с целью последующего прогноза возможного развития неблагоприятных отклонений в состоянии здоровья использовали дискриминантный анализ (ДА). Дискриминацию проводили между группами: «низкая вероятность развития НЯ» (НВР НЯ), «возможно развитие НЯ» (ВР НЯ) и «высокая вероятность развития НЯ» (ВВР НЯ), сформированных с использованием разработанной методики. Ввиду того, что не все признаки отвечали критерию нормальности, а также анализировали качественные переменные (пол), был использован непараметрический вариант дискриминантного анализа, представленный в модуле GDA — Общие модели дискриминантного анализа (ОМДА) программы STATISTICA 10.0 [4]. Дискриминантный анализ выполняли с оценкой всех эффектов при построении модели. В качестве критериев для отбора информативных дискриминантных переменных применяли статистику частная лямбда Уилкса (ЧЛУ). Значение ЧЛУ может изменяться от 1,0 (нет никакой дискриминации) до 0,0 (полная дискри-

минация), т.е. чем меньше ЧЛУ, тем информативность показателя выше. Дополнительно оценивали уровень F-критерия — чем больше значение, тем больше вклад эффекта в процедуру дискриминации. Также с использованием ОМДА были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок, позволяющие оценить эффективности классификации по совокупности всех анализируемых гендерно-возрастных и клинико-лабораторных показателей.

1. Реализация основных этапов метода количественного интегрального анализа при оценке безопасности вакцин для профилактики вирусного гепатита А

Дизайн исследования был разработан с учётом российских рекомендаций по проведению исследований третьей фазы [5, 6, 7].

В рамках исследования производилась оценка иммуногенности и безопасности вакцины против вирусного гепатита А (ВГА) путём определения ан-

Таблица 1. Балльные оценки характеристик нежелательных явлений по результатам клинических исследований вакцины против вирусного гепатита А
Table 1. Scores for characteristics of adverse events based on the results of clinical trials of the anti-HAV vaccine

Характеристика НЯ/ Characteristics of AEs	Описание характеристики/ Description of characteristics	Балльная оценка/Score
Тяжесть/Severity	Отсутствует/Not available	3 балла/points
	Лёгкая/Mild	2 балла/points
	Умеренная/Moderate	1 балл/point
Связь/Relation	Отсутствует/None	7 баллов/points
	Неклассифицируемая/Unclassifiable	6 баллов/points
	Условная/Conditional	5 баллов/points
	Сомнительная/Remote	4 балла/points
	Возможная/Possible	3 балла/points
	Вероятная/Probable	2 балла/points
	Определённая/Certain	1 балл/point
Лечение/Treatment	Отсутствует/None	3 балла/points
	Не предпринималось/Not available	2 балла/points
	Медикаментозная терапия/Medication therapy	1 балл/point
Исход/Outcome	Отсутствует/None	3 балла/points
	НЯ разрешилось/AE resolved	2 балла/points
	Не известно/Not known	1 балл/point
Количество НЯ/Quantity AE	Отсутствует/None	5 баллов/points
	1–3 НЯ/1–3 AE	4 балла/points
	4–6 НЯ/4–6 AEs	3 балла/points
	7–9 НЯ/7–9 AEs	2 балла/points
	10 и более НЯ/10 and more AEs	1 балл/point
Количество ОР/Quantity GR	Отсутствует/None	5 баллов/points
	1–3 НЯ/1–3 AE	4 балла/points
	4–6 НЯ/4–6 AEs	3 балла/points
	7–9 НЯ/7–9 AEs	2 балла/points
	10 и более НЯ/10 and more AEs	1 балл/point
Количество МР/Quantity LR	Отсутствует/None	4 балла/points
	1–3 НЯ/1–3 AE	3 балла/points
	4–6 НЯ/4–6 AEs	2 балла/points
	7–9 НЯ/7–9 AEs	1 балл/point

Примечания: НЯ — нежелательное явление; ОР — общие реакции; МР — местные реакции.

Notes: AE — Adverse Event; GR — General reactions; LR — Local reactions.

ти-ВГА антител у добровольцев от 18 до 59 лет при её двукратном введении. Дизайн исследования соответствовал требованиям к клиническим исследованиям вакцин, изложенным в руководстве по проведению клинических исследований лекарственных препаратов (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, том 2, глава 5, 2012 г.), а также в руководстве Европейского агентства лекарственных средств по проведению клинических исследований вакцин. Было проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование в параллельных группах. Оценивался профиль безопасности вакцины как с точки зрения референтного препарата, так и с точки зрения препарата сравнения, т. е. параметры безопасности были объединены в ключе оценки интегрального анализа.

Количественный интегральный анализ безопасности включал 5 основных этапов.

Этап 1 — присвоение каждой из характеристик НЯ балльной оценки.

В ходе клинического исследования по оценке безопасности и иммуногенности вакцины против ВГА в соответствии с протоколом были оценены следующие характеристики НЯ: серьёзность, тяжесть проявления («тяжесть»), наличие связи с исследуемым препаратом («связь»), предпринятые меры в отношении НЯ («лечение»), предпринятые меры в отношении препарата («препарат») и исход явления («исход»). Дополнительно к требованиям протокола в настоящем исследовании анализировали общее количество НЯ у одного добровольца («количество НЯ»), количество общих постинъекционных реакций («количество ОР») и количество местных постинъекционных реакций («количество МР»). Принимая во внимание, что в ходе клинического исследования СНЯ не были зарегистрирова-

ны, а в качестве описания характеристики «препарат» приведены только две категории «приём препарата продолжен по запланированной протоколом схеме» и «не применимо», что свидетельствует об отсутствии её дискриминативной способности, представленная характеристика не была включена в дальнейший анализ.

Присвоенные унифицированные балльные оценки для каждой из анализируемых характеристик, ранжированные по порядку возрастания уровня потенциального неблагоприятного воздействия на организм, приведены в таблице 1. Для описания характеристики НЯ добровольцев, у которых нежелательные явления не зарегистрированы, введена категория «отсутствует».

Этап 2 — преобразование балльных оценок в нормированную количественную шкалу.

Для преобразования балльных оценок в нормированную количественную шкалу $[0, 1]$ использовали перевод порядковых признаков в нечёткое число с помощью аппарата теории нечётких множеств и применение функций принадлежности (ФП) нечётких множеств [8]. Для построения ФП использовали апостериорный подход [9]. На основе процедур, представленных в работе [10], строили трапециевидные ФП для каждого из уровней (баллов) характеристик НЯ. Трапециевидная ФП описывается четырьмя основными точками: $\mu(x) = (k_1, k_2, k_3, k_4)$, где k_2 и k_3 — граничные значения интервала, на котором ФП принимает значение, равное 1, а точки k_1 и k_4 — левый и правый нуль функции, соответственно.

Результаты построения трапециевидных ФП для различных уровней (баллов) основных характеристик НЯ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Основные точки ФП балльных оценок характеристик НЯ
Table 2. Main points of membership functions of scores for AE characteristics

Характеристика НЯ/ Characteristics of AEs	Балльная оценка/Score	Частота встречаемости/ Occurrence Frequency	Координаты точек ФП/Coordinates of points of membership functions (k_1, k_2, k_3, k_4)
Тяжесть/Severity	3 балла/points	0,140	(0,790; 0,930; 1,000; 1,000)
	2 балла/points	0,794	(0,033; 0,099; 0,790; 0,930)
	1 балл/point	0,066	(0,000; 0,000; 0,033; 0,099)
Связь/Relation	7 баллов/points	0,140	(0,859; 0,860; 1,000; 1,000)
	6 баллов/points	0,001	(0,857; 0,859; 0,859; 0,860)
	5 баллов/points	0,003	(0,854; 0,857; 0,857; 0,859)
	4 балла/points	0,040	(0,795; 0,835; 0,854; 0,857)
	3 балла/points	0,093	(0,676; 0,769; 0,795; 0,835)
	2 балла/points	0,222	(0,389; 0,611; 0,676; 0,769)
	1 балл/point	0,500	(0,000; 0,000; 0,389; 0,611)

Характеристика НЯ/ Characteristics of AEs	Балльная оценка/Score	Частота встречаемости/ Occurrence frequency	Координаты точек ФП/Coordinates of points of membership functions (k_1, k_2, k_3, k_4)
Лечение/Treatment	3 балла/points	0,140	(0,790; 0,930; 1,000; 1,000)
	2 балла/points	0,839	(0,010; 0,031; 0,790; 0,930)
	1 балл/point	0,021	(0,000; 0,000; 0,010; 0,031)
Исход/Outcome	3 балла/points	0,140	(0,790; 0,930; 1,000; 1,000)
	2 балла/points	0,858	(0,001; 0,002; 0,790; 0,930)
	1 балл/point	0,001	(0,000; 0,000; 0,001; 0,002)
Количество НЯ/Quantity AE	5 баллов/points	0,420	(0,431; 0,730; 1,000; 1,000)
	4 балла/points	0,299	(0,208; 0,355; 0,431; 0,730)
	3 балла/points	0,147	(0,100; 0,167; 0,208; 0,355)
	2 балла/points	0,067	(0,033; 0,100; 0,100; 0,167)
	1 балл/point	0,067	(0,000; 0,000; 0,033; 0,100)
Количество ОР/Quantity GR	5 баллов/points	0,585	(0,290; 0,540; 1,000; 1,000)
	4 балла/points	0,250	(0,116; 0,214; 0,290; 0,540)
	3 балла/points	0,098	(0,047; 0,087; 0,116; 0,214)
	2 балла/points	0,040	(0,013; 0,040; 0,047; 0,087)
	1 балл/point	0,027	(0,000; 0,000; 0,013; 0,040)
Количество МР/Quantity LR	4 балла/points	0,589	(0,239; 0,583; 1,000; 1,000)
	3 балла/points	0,344	(0,036; 0,098; 0,239; 0,583)
	2 балла/points	0,063	(0,002; 0,007; 0,036; 0,098)
	1 балл/point	0,004	(0,000; 0,000; 0,002; 0,007)

Примечания: НЯ — нежелательное явление; ОР — общие реакции; МР — местные реакции; ФП — функция принадлежности.
Notes: AE — Adverse Event; GR — General reactions; LR — Local reactions.

Для получения из ФП количественных показателей (четкой оценки) балла проведена процедура дефазификации центроидным способом по следующей формуле:

$$E = \frac{(k_3k_4 - k_1k_2) + 1/3((k_4 - k_3)^2 - (k_2 - k_1)^2)}{k_4 + k_3 - k_2 - k_1}$$

Полученные четкие оценки (центроид E) подверглись процедуре нормализации с использованием способа «отношение» (деление исходных значений на максимальное значение E) [11]. В результате нормализации данные, имеющие максимальный балл (7 баллов или 5 баллов и так далее), т. е. отнесенные к категории «отсутствует», получили числовую оценку «1» (таблица 3).

Таблица 3. Результаты преобразования ФП балльных оценок в нормализованные значения на отрезке [0, 1]
Table 3. Results of transforming membership functions of point estimates into normalized values on the segment [0, 1]

Характеристика НЯ/ Characteristics of AEs	Балльная оценка/Score	Центроид/Center E	Нормализованная четкая оценка/ Normalized clear evaluation (E_n)
Тяжесть/Severity	3 балла/points	0,924	1,000
	2 балла/points	0,463	0,501
	1 балл/point	0,035	0,038
Связь/Relation	7 баллов/points	0,930	1,000
	6 баллов/points	0,859	0,924
	5 баллов/points	0,857	0,921
	4 балла/points	0,833	0,896
	3 балла/points	0,766	0,823

Характеристика НЯ/ Characteristics of AEs	Балльная оценка/Score	Центроид/Center E	Нормализованная четкая оценка/ Normalized clear evaluation (E_n)
Связь/Relation	2 балла/points	0,604	0,649
	1 балл/point	0,254	0,273
Лечение/Treatment	3 балла/points	0,924	1,000
	2 балла/points	0,441	0,477
	1 балл/point	0,011	0,012
Исход/Outcome	3 балла/points	0,924	1,000
	2 балла/points	0,432	0,467
	1 балл/point	0,001	0,001
Количество НЯ/Quantity AE	5 баллов/points	0,782	1,000
	4 балла/points	0,440	0,563
	3 балла/points	0,212	0,272
	2 балла/points	0,100	0,129
	1 балл/point	0,036	0,046
Количество ОР/Quantity GR	5 баллов/points	0,703	1,000
	4 балла/points	0,299	0,425
	3 балла/points	0,119	0,170
	2 балла/points	0,048	0,068
	1 балл/point	0,014	0,021
Количество МР/Quantity LR	4 балла/points	0,697	1,000
	3 балла/points	0,252	0,362
	2 балла/points	0,038	0,055
	1 балл/point	0,002	0,003

Примечания: НЯ — нежелательное явление; ОР — общие реакции; МР — местные реакции; ФП — функция принадлежности.
Notes: AE — Adverse Event; GR — General reactions; LR — Local reactions.

Этап 3 — определение весовых коэффициентов характеристик НЯ.

Для определения весовых коэффициентов характеристик НЯ была организована процедура экспертного опроса. В опросе принимали участие 6 экспертов — членов НКМД, организованного на базе ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность». Оценку информативности (весовых коэффициентов) каждой характеристики НЯ осуществляли методом парных сравнений (тест Саати) [3].

Результатом проведения расчётов являлось получение весовых коэффициентов для характеристик НЯ (нормализованный собственный вектор матрицы парных сравнений). Пропорциональность предпочтений каждого эксперта оценивали на основе отношения согласованности (ОС), которое для всех экспертов было менее 10%.

Результаты усреднения данных (среднее геометрическое значение) экспертного опроса представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты оценки информативности (веса) анализируемых характеристик НЯ
Table 4. Results of assessing the information content (weight) of the analyzed characteristics of AEs

Характеристика НЯ/Characteristics of AEs	Вес/ Weight (ω_i)
Количество НЯ/Quantity AE	0,359
Количество ОР/Quantity GR	0,234
Количество МР/Quantity LR	0,163
Лечение/Treatment	0,108
Тяжесть/Severity	0,075
Связь/Relation	0,036
Исход/Outcome	0,025

Примечания: НЯ — нежелательное явление; ОР — общие реакции; МР — местные реакции.
Notes: AE — Adverse Event; GR — General reactions; LR — Local reactions.

Этап 4 — агрегация данных для получения интегрального показателя на системно-органо- и организменном уровнях.

Всего в ходе исследования было установлено 576 НЯ, которые были классифицированы по органам и системам с использованием SOC MedDRA (версия 27.0).

Для получения системного интегрального показателя (W_S) балльных оценок всех характеристик каждого НЯ проводили интеграцию взвешенных (ω_i) нормализованных чётких оценок балла (E_{mi}), соответствующих установленной характеристике НЯ, по следующей формуле:

$$W_S = \frac{\sum_{i=1}^N E_{mi} \omega_i}{\sum_{i=1}^N \omega_i}, \quad \text{где}$$

i — характеристика НЯ;

N — количество характеристик НЯ.

Если у одного добровольца были установлены несколько НЯ по одной из систем, для анализа оставляли одно явление с наиболее неблагоприятными характеристиками (W_S — минимальная). В результате дополнительного отбора из 576 НЯ для окончательного анализа были выделены 253 НЯ, которые были связаны: в 125 случаях (49,4%) с общими нарушениями и реакциями в месте введения, в 41 случае (16,2%) с нарушениями со стороны нервной системы, в 40 случаях (15,8%) с нарушениями со стороны мышечной, скелетной

и соединительной ткани, в 14 случаях (5,5%) с инфекциями и инвазиями, в 14 случаях (5,5%) с желудочно-кишечными нарушениями, в 13 случаях (5,2%) с нарушениями со стороны дыхательной системы, в 2 случаях (0,8%) с нарушениями метаболизма и питания, в 2 случаях (0,8%) с нарушениями со стороны крови и лимфатической системы, в 1 случае (0,4%) с психическими расстройствами и в 1 случае (0,4%) с лабораторными и инструментальными данными. У 94 добровольцев НЯ не установлены.

Из 224 добровольцев, принимавших участие в исследовании, НЯ были установлены у 130 человек, что при общем количестве принятых к анализу НЯ (253) обусловило наличие нескольких НЯ по различным системам у отдельных добровольцев.

Для получения общего индивидуального интегрального показателя (W_I), характеризующего побочные действия анализируемых препаратов на организменном уровне у одного добровольца, проводили интеграцию взвешенных (ω_{Si}) системных показателей (W_{Si}) по всем установленным системам по следующей формуле:

$$W_I = \frac{\sum_{i=1}^N W_{Si} \omega_{Si}}{\sum_{i=1}^N \omega_{Si}}, \quad \text{где}$$

i — системы организма;

N — количество анализируемых систем у одного добровольца.

Таблица 5. Результаты оценки информативности (веса) анализируемых систем организма
Table 5. Results of assessing the information content (weight) of the analyzed body systems

Органы и системы по SOC MedDRA (версия 27.0)/ Organs and systems according to SOC MedDRA (version 27.0)	Бес / Weight (ω_{Si})
10018065 Общие нарушения и реакции в месте введения	0,250
10029205 Нарушения со стороны нервной системы	0,214
10028395 Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	0,179
10021881 Инфекции и инвазии	0,143
10017947 Желудочно-кишечные нарушения	0,143
10038738 Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	0,107
10027433 Нарушения метаболизма и питания	0,071
10005329 Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	0,071
10037175 Психические расстройства	0,036
10022891 Лабораторные и инструментальные данные	0,036

Примечание: SOC MedDRA — класс системы органов международного словаря нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения.

Note: SOC MedDRA — System Organ Class of Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Для получения весовых коэффициентов отдельных систем организма (ω_{Si}) была проанализирована частота нежелательных реакций по отдельным системам организма — чем больше относительная частота встречаемости в настоящем исследовании, тем более «неблагоприятна» данная система и, соответственно, больше значение веса. Результаты оценки информативности анализируемых систем организма, полученные с использованием метода Фишберна [12], представлены в таблице 5.

Этап 5 — интерпретация результатов для принятия решения на основе разработанных критериев и полученного уровня интегрального показателя.

Интерпретация индивидуальных показателей на системно-органном уровне.

Для принятия решения по результатам проведенного анализа индивидуальных показателей на системно-органном уровне использовали трехуровневую шкалу желательности Харрингтона (таблица 6), где D_i — интегральный индивидуальный показатель.

Таблица 6. Соответствие диапазонов шкалы Харрингтона уровням интегральных и системных показателей и заключений о вероятности развития НЯ по каждому добровольцу
Table 6. Correspondence of the ranges of the Harrington scale to the levels of integral and systemic indicators and conclusions about the likelihood of developing AE for each volunteer

Диапазоны значений шкалы Харрингтона/ Harrington scale ranges	Характеристика уровня индивидуальной оценки/ Characteristics of the level of individual assessment	Заключение/Conclusion
$1,00 \geq D_i \geq 0,37$	Отсутствие отклонений/ No Deviations	Низкая вероятность развития НЯ/ Low likelihood of adverse events developing
$0,37 > D_i \geq 0,20$	Умеренные отклонения/ Moderate Deviations	Возможно развитие НЯ/ The development of adverse events is possible
$D_i < 0,20$	Выраженные отклонения/ Expressed deviations	Высокая вероятность развития НЯ/ High likelihood of adverse events developing

Примечания: НЯ — нежелательное явление; D_i — интегральный индивидуальный показатель.
Notes: AE — Adverse Event; D_i — integral individual indicator.

Применительно к настоящему исследованию интегральный индивидуальный показатель D_i шкалы Харрингтона соответствует системному интегральному индивидуальному показателю (WS).

Заключение о вероятности развития НЯ на основе индивидуальных показателей было сделано на основании заключений по отдельным группам исследуемого препарата (ИП) и препарата сравнения (ПС) по критериям:

— «НЯ не выявлены», если:

а) 100% в обеих группах — низкая вероятность развития НЯ;

б) 100% в группе ИП — низкая вероятность развития НЯ, до 40% в группе ПС — возможно развитие НЯ.

— «НЯ выявлены», если:

а) более 40% в обеих группах — высокая вероятность развития НЯ;

б) более 40% в группе ИП — высокая вероятность развития НЯ, независимо от количества добровольцев с высокой вероятностью развития НЯ в группе ПС;

в) более 40% добровольцев групп ИП или ПС по одной из систем — высокая вероятность развития НЯ.

— «Неопределённый результат», если не соблюдены условия для случаев «НЯ не выявлены» и «НЯ выявлены».

В таблице 7 представлена характеристика частот встречаемости различных уровней интегральной оценки по системам организма (органо-специфические нарушения) исследуемого препарата и препарата сравнения.

Анализ данных таблицы 7 показал наличие добровольцев с «выраженными отклонениями» по SOC MedDRA для препаратов ИП/ПС в следующих системах: «10018065 Общие нарушения и реакции в месте введения» — 2,7%/8,9%, «10028395 Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани» — 1,8%/4,5%, «Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения» — 0%/1,8%, «10029205 Нарушения со стороны нервной системы» — 1,8%/5,4%, «10021881 Инфекции и инвазии» — 0,9%/1,8%, «10017947 Желудочно-кишечные нарушения» — 0,9%/0,9%. Общая доля лиц с высокой вероятностью развития НЯ по системам организма в группе ИП составила 8,0%, в группе ПС — 23,2%.

Численность добровольцев с «умеренными отклонениями» по всем анализируемым органам и системам составила 35,7% в группе ИП и 39,3% в группе ПС.

В соответствии с представленными критериями по результатам интерпретации индивидуальных показателей по системам организма было сделано

заключение «Неопределенный результат», что свидетельствует о наличии у отдельных добровольцев неблагоприятных изменения в состоянии различных органов и систем, не требующих проведения

дополнительных обследований для установления причинно-следственных связей с приёмом препаратов и позволяющих перейти к этапу оценки групповых показателей.

Таблица 7. Характеристики частот встречаемости, n (%), различных уровней интегральной индивидуальной оценки по системам организма для анализируемых групп вакцин — исследуемого препарата (ИП) и препарата сравнения (ПС)
Table 7. Characteristics of frequency of occurrence, n (%), of various levels of integral individual assessment by body system for the analytical vaccine groups — Investigational Drug / ID (Comparison Drug / CD)

SOC MedDRA	Уровни индивидуальной оценки для ИП / Levels of individual assessment for ID (N=112)			Уровни индивидуальной оценки для ПС / Levels of individual assessment for CD (N=112)		
	Отсутствие отклонений / No deviations	Умеренные отклонения / Moderate deviations	Выраженные отклонения / Severe deviations	Отсутствие отклонений / No deviations	Умеренные отклонения / Moderate deviations	Выраженные отклонения / Severe deviations
Отсутствие НЯ / No AEs	55 (49,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	39 (34,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10018065 Общие нарушения и реакции в месте введения / General disorders and reactions at the injection site	37 (33,0%)	14 (12,5%)	3 (2,7%)	46 (41,1%)	15 (13,4%)	10 (8,9%)
10028395 Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани / Muscle, skeletal and connective tissue disorders	8 (7,1%)	9 (8,0%)	2 (1,8%)	7 (6,3%)	9 (8,0%)	5 (4,5%)
10038738 Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (5,4%)	3 (2,7%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (1,8%)
10029205 Нарушения со стороны нервной системы / Nervous system disorders	6 (5,4%)	9 (8,0%)	2 (1,8%)	9 (8,0%)	9 (8,0%)	6 (5,4%)
10021881 Инфекции и инвазии / Infections and infestations	2 (1,8%)	2 (1,8%)	1 (0,9%)	2 (1,8%)	5 (4,5%)	2 (1,8%)
10017947 Желудочно-кишечные нарушения / Gastrointestinal disorders	2 (1,8%)	3 (2,7%)	1 (0,9%)	3 (2,7%)	4 (3,6%)	1 (0,9%)
10037175 Психические расстройства / Mental Disorders	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10005329 Нарушения со стороны крови и лимфатической системы / Blood and lymphatic system disorders	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
10022891 Лабораторные и инструментальные данные / Laboratory and instrumental data	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
10027433 Нарушения метаболизма и питания / Metabolic and nutritional disorders	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечания: SOC MedDRA — класс системы органов международного словаря нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения; ИП — исследуемый препарат; НЯ — нежелательное явление; ПС — препарат сравнения.

Notes: AE — Adverse Event; CD—Comparison Drug; ID—Investigational Drug; SOC MedDRA — System Organ Class of Medical Dictionary for Regulatory Activities.

В таблице 8 представлена характеристика частот встречаемости различных уровней интегральной оценки на организменном уровне (общие нарушения) исследуемого препарата и препарата сравнения.

В соответствии с представленными критериями по результатам интерпретации индивидуальных показателей на организменном уровне было сделано заключение «Неопределённый результат», аналогичное по содержательной части характеристике

для органоспецифических нарушений, что определяет целесообразность продолжения анализа на основе оценки групповых показателей общих нарушений.

Интерпретация групповых показателей. Для принятия решения по результатам проведённого анализа групповых показателей использовали трёхуровневую шкалу желательности Харрингтона (таблица 9), где Dg — интегральный групповой показатель.

Таблица 8. Характеристики частот встречаемости, n (%), различных уровней интегральной индивидуальной оценки на организменном уровне для анализируемых групп вакцин — исследуемого препарата (ИП) и препарата сравнения (ПС)
Table 8. Characteristics of the frequency of occurrence, n (%), of various levels of integral individual assessment at the organismal level for the analytical vaccine groups — Investigational Drug / ID (Comparison Drug / CD)

Показатели Indicators	Уровни индивидуальной оценки для ИП/ Levels of individual assessment for ID (N=112)			Уровни индивидуальной оценки для ПС/ Levels of individual assessment for CD (N=112)		
	Отсутствие отклонений/ No deviations	Умеренные отклонения/ Moderate deviations	Выраженные отклонения/ Severe deviations	Отсутствие отклонений/ No deviations	Умеренные отклонения/ Moderate deviations	Выраженные отклонения/ Severe deviations
Общие нарушения/ General disorders	95 (84,8%)	15 (13,4%)	2 (1,8%)	88 (78,6%)	15 (13,4%)	9 (8,0%)

Примечания: SOC MedDRA — класс системы органов международного словаря нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов для медицинского применения; ИП — исследуемый препарат; ПС — препарат сравнения.

Notes: CD—Comparison Drug; ID—Investigational Drug; SOC MedDRA — System Organ Class of Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Таблица 9. Соответствие диапазонов шкалы Харрингтона уровням групповой оценки интегральных и системных показателей и заключений о вероятности развития НЯ по группе
Table 9. Correspondence of the ranges of the Harrington scale to the levels of group assessment of integral and systemic indicators and conclusions about the probability of developing AE in the group

Диапазоны значений шкалы Харрингтона/ Harrington scale ranges	Характеристика уровня групповой оценки/ Characteristics of the level of group evaluation	Заключение по группе/ Group Conclusion
$1,00 \geq Dg \geq 0,37$	В пределах референтных диапазонов/ Within reference ranges	Низкая вероятность развития НЯ/ Low likelihood of adverse events developing
$0,37 > Dg \geq 0,20$	Незначительно выходящий за пределы референтных диапазонов/ Slightly out of reference ranges	Возможно развитие НЯ/ The development of adverse events is possible
$Dg < 0,20$	Значительно выходящий за пределы референтных диапазонов/ Significantly outside of reference ranges	Высокая вероятность развития НЯ/ High likelihood of adverse events developing

Примечания: НЯ — нежелательное явление; Dg — интегральный групповой показатель.

Notes: AE — Adverse Event; Dg — integral group indicator.

Заключение о вероятности развития НЯ на основе групповых показателей было сделано на основании заключений по отдельным группам исследуемого препарата (ИП) и препарата сравнения (ПС) по критериям:

— «НЯ не выявлены», если:
а) все группы — низкая вероятность развития НЯ;

б) группа ИП — низкая вероятность развития НЯ, группа ПС — возможно развитие НЯ.

— «НЯ выявлены», если:

а) все группы — высокая вероятность развития НЯ;
б) системные показатели групп ИП или ПС — высокая вероятность развития НЯ.

— «Неопределённый результат», если:

а) все группы — возможно развитие НЯ;

б) группа ПС — высокая вероятность развития НЯ, независимо от группового заключения группы ИП.

В таблице 10 представлена количественная интегральная оценка общих нарушений (организменный уровень) для групп ИП и ПС. Как медианные, так и средние групповые показатели относились к диапазону от 0,37 до 1,0, т.е. «находились в преде-

лах референтных диапазонов», что в соответствии с представленными критериями позволило прийти к итоговому заключению по групповым показателям «Низкая вероятность развития НЯ». Необходимо отметить, что уровень медианных значений количественных характеристики НЯ в группе ИП был статистически значимо на 11% ($p=0,042$) выше (более благоприятный уровень) в сравнении с группой ПС.

Таблица 10. Результаты групповой оценки общих нарушений на основе количественных характеристик НЯ
Table 10. Results of group assessment of general disorders based on quantitative characteristics of AEs

Группа	N	M	SD	Min	Max	Me	LQ	UQ	p
Исследуемый препарат/ Investigational Drug	112	0,723	0,290	0,157	1,000	0,669	0,471	1,000	0,042
Препарат сравнения/Comparison Drug	112	0,636	0,294	0,143	1,000	0,602	0,412	1,000	

Примечания: p — p-значение в тесте Манна-Уитни; N — количество субъектов в группе; M — среднее арифметическое значение; SD — стандартное отклонение; Min — минимальное значение; Max — максимальное значение; Me — медиана; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль.

Notes: p — p-value in Mann-Whitney test; N — number of subjects in the group; M — arithmetic mean; SD — standard deviation; Min — minimum value; Max — maximum value; Me — median; LQ — lower quartile; UQ — upper quartile.

Полученные результаты углублённого анализа НЯ свидетельствует об отсутствии необходимости дополнительных экспертных оценок безопасности вакцины против ВГА или повторного проведения клинического исследования, что совпадает с результатами базового клинического исследования.

2. Оценка информативности и дискриминационной значимости клинико-лабораторных показателей для прогноза развития неблагоприятных реакций

Принимая во внимание, что риск развития нежелательных реакций существенно зависит от специфических особенностей субъекта исследования [13], а принципиальной особенностью разработанного метода является получение индивидуализированного количественного показателя на основе интеграции качественных параметров НЯ, представилась возможность установления лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью к введению вакцины (осуществление прогноза развития неблагоприятных реакций). В качестве критериев для отнесения добровольца к категории повышенной индивидуальной чувствительности являлись характеристика уровня индивидуальной интегральной оценки — к ней отнесены лица с ВРН НЯ ($0,37 > Di \geq 0,20$) и ВВРН НЯ ($Di < 0,20$) по шкале Харрингтона (группа повышенной индивидуальной чувствительности (ГПИЧ)). В другую группу (группа умеренной индивидуальной чувствительности (ГУИЧ)) вошли добровольцы с НВРН НЯ ($1,00 \geq Di \geq 0,37$), включая лиц, у которых НЯ не установлены. В качестве зависимых переменных (прогностических признаков) выступали результаты обследования добровольцев на этапе скрининга. Оценивали

информативность отдельных показателей и эффективность классификации — способность дискриминировать (различать) группы с использованием комплекса показателей.

Для оценки информативности отдельных гендерно-возрастных и клинико-лабораторных показателей использовали ОМДА. В качестве критериев для оценки информативности переменных применяли статистику ЧЛЮ, значение F-критерия и уровень статистической значимости показателя. Статистически значимым принимали уровень меньше или равно 0,05.

Показателем информативности совокупности дискриминантных переменных и эффективности применения дискриминантной функции для интерпретации межгрупповых различий явился процент правильно распознанных объектов. Доля правильно распознанных объектов свидетельствует о степени соответствия дискриминантной модели эмпирическим данным.

Для оценки возможности выделения лиц с различным уровнем индивидуальной чувствительности к вакцинации использовали данные количественного интегрального анализа НЯ по системам у каждого добровольца, включая лиц с отсутствием НЯ, а также соответствующие гендерно-возрастные и клинико-лабораторные данные, полученные на этапе скрининга (37 показателей).

В таблице 11 представлены клинико-лабораторные показатели добровольцев на этапе скрининга, дискриминирующие группы ГПИЧ и ГУИЧ в порядке убывания их эффективности (в порядке уменьшения F-статистики) с присвоением соответствующих ранговых мест (приведены только те показатели, у которых значение F-статистики было больше 1).

Таблица 11. Характеристика клинико-лабораторных показателей субъектов на этапе скрининга, дискриминирующих группы ГПИЧ и ГУИЧ
Table 11. Characterization of clinical and laboratory parameters of subjects at the screening stage who discriminate against the PEACH and GUICH groups

Показатель/Indicator	Результаты дискриминантного анализа/ Results of discriminant analysis			Ранговое место/Rank
	частная лямбда Уилкса/ Wilkes's partial lambda	F-статистика/ F-statistic	p	
Вес/Weight	0,944	18,414	<0,0001*	1
ИМТ/BMI	0,951	15,966	<0,0001*	2
Рост/Height	0,953	15,414	0,0001*	3
Общий белок/Total protein	0,957	14,015	0,0002*	4
ДАД/DBP	0,959	13,150	0,0003*	5
ГТП/GGTP	0,965	11,231	0,001*	6
САД/SBP	0,974	8,397	0,004*	7
Глюкоза/Glucose	0,980	6,430	0,012*	8
Интервал PQ/PQ interval	0,992	2,664	0,104	9
Эритроциты/Erythrocytes	0,992	2,642	0,105	10
ЧСС/HR	0,992	2,624	0,106	11
Общий билирубин/Total bilirubin	0,993	2,083	0,150	12
Гемоглобин/Hemoglobin	0,994	1,740	0,188	13
Возраст/Age	0,995	1,609	0,206	14
Удельный вес мочи/Specific gravity of urine	0,996	1,248	0,265	15
ЧДД/RR	0,996	1,232	0,268	16
ТТ/BT	0,996	1,211	0,272	17
Комплекс QRS/QRS complex	0,996	1,191	0,276	18
Тромбоциты/Platelets	0,996	1,102	0,295	19

Примечания: * — F-статистика статистически значима ($p \leq 0,05$); ГПИЧ — группа повышенной индивидуальной чувствительности; ГУИЧ — группа умеренной индивидуальной чувствительности; ИМТ — индекс массы тела; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; ТТ — температура тела.

Notes: * — F-statistic is statistically significant ($p \leq 0,05$); GHS — the group of increased individual sensitivity; GMS — group of moderate individual sensitivity; BMI — body mass index; DBP — diastolic blood pressure; GGTP — gamma-glutamyltranspeptidase; SBP — systolic blood pressure; HR — heart rate; RR — respiratory rate; BT — body temperature.

Анализ данных таблицы 11 показал, что только 8 из 37 показателей вносили статистически значимый вклад в дискриминацию групп ГПИЧ и ГУИЧ. Большинство переменных, включая пол добровольцев, существенно не различались между анализируемыми группами. Необходимо отметить, что даже показатели со статистически значимыми уровнями F-статистики по значениям ЧЛУ были близки к 1, что свидетельствует об их низкой информативности. Полученные результаты показали, что несмотря на статистически значимый вклад, который, вероятно, связан со значительным объемом анализируемых выборок, «клиническая значимость» (важность для разделения групп) отдельных показателей не высока.

С использованием совокупности клинических показателей были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборов (таблица 12).

Анализ данных, представленных в таблице 12, показал, что использование клинико-лабораторных переменных позволяет достичь достаточно высокого общего уровня дискриминации — около 79%, однако в группе ГПИЧ доля правильной классификации составила всего 63%. Относительно невысокий уровень правильной классификации в группе лиц, обладающих возможной повышенной чувствительностью к вакцинам для профилактики вирусного гепатита А, на наш

взгляд, связан с использованием неспецифических показателей, полученных на этапе скринирования добровольцев. Принимая во внимание, что НЯ установлены по 10 системам организма, очевидна необходимость разработки алгоритмов с использованием специфических показателей, позволяющих выявлять лиц с высокой индивидуальной чувствительностью по отдельным системно-органным комплексам.

Также необходимо учитывать, что полученные значения правильной классификации получены на т.н. «обучающей» выборке. При использовании «экзаменующей» выборки итоговые значения эффективности классификации с высокой вероятностью были бы значительно меньше, однако принципиальная возможность прогнозирования развития неблагоприятных отклонений в состоянии организма при вакцинации, на наш взгляд, показана.

Таблица 12. Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием клинико-лабораторных показателей на этапе скрининга добровольцев (матрица классификации)
Table 12. Observed and predicted distribution by study groups using gender-age and anthropometric indicators at the stage of screening volunteers (classification matrix)

Характеристика матрицы классификации/Characteristics of the classification matrix				
Наблюдаемое распределение/ Observed distribution		Предсказанное распределение/ Predicted distribution		Доля правильной классификации, %/Proportion of correct classification, %
Группа добровольцев/ Group of volunteers	Количество субъектов в группе/Number of subjects per group	Группа добровольцев/ Group of volunteers		
		ГУИЧ/GMIS	ГПИЧ/GIIS	
ГУИЧ/GMIS	228	198	30	86,8
ГПИЧ/GIIS	119	44	75	63,0
Всего/Total				78,7

Примечания: ГУИЧ — группа умеренной индивидуальной чувствительности; ГПИЧ — группа повышенной индивидуальной чувствительности.

Notes: GMIS — group of moderate individual sensitivity; GIIS — group of increased individual sensitivity.

Заключение / Conclusion

В ходе выполнения настоящей работы на примере вакцин для активной профилактики вирусного гепатита А апробированы все этапы количественного интегрального анализа на системно-органном и организменном уровнях. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии необходимости дополнительной экспертной оценки или повторного проведения клинического исследования.

Из 576 НЯ, установленных в ходе клинических исследований, выделены 253 НЯ с наиболее неблагоприятными характеристиками (по одному НЯ на каждую систему организма), включая добровольцев с «высокой вероятностью развития НЯ» (8,0% в группе ИП и 23,2% в группе ПС) и «возможным развитием НЯ» (35,7% в группе ИП и 39,3% в группе ПС), которых можно отнести к категории лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью после введения вакцин для профилактики вирусного гепатита А.

На системно-органном уровне НЯ у лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью были связаны с общими нарушениями и реакциями в месте введения, нарушениями со стороны нервной системы, нарушениями со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани, с инфекциями и инвазиями, с желудочно-кишечными

нарушениями, нарушениями со стороны дыхательной системы и с лабораторными и инструментальными данными.

В целом установленные НЯ соответствовали перечню нежелательных реакций, представленных в протоколе исследования, однако приведенная в протоколе частота встречаемости большинства из них (за исключением общих нарушений и реакций в месте введения) — нечасто ($> 1/1\,000$ и $< 1/100$), редко ($> 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), была ниже аналогичного показателя в настоящем исследовании, что, возможно, потребует уточнения характеристики «частота встречаемости нежелательных реакций» для вакцины против ВГА.

С использованием дискриминантного анализа проведена оценка информативности отдельных гендерно-возрастных и клинико-лабораторных показателей, полученных во время скрининга добровольцев, для разделения групп лиц с повышенной и умеренной индивидуальной чувствительностью к введению вакцин для профилактики вирусного гепатита А. Установлено, что только 8 из 37 показателей, к которым относились антропометрические характеристики, жизненно-важные показатели, данные биохимического анализа крови, вносили статистически значимый вклад в разделение анализируемых групп. Однако необходимо отметить низ-

кую информативность представленных показателей, оцененную с использованием частной лямбды Уилкса, что свидетельствует о недостаточной специфичности признаков среди данных скринингового обследования для прогноза развития неблагоприятных отклонений в состоянии здоровья.

Общий уровень дискриминации анализируемых групп на основе данных скринингового обследования добровольцев, оцененный с использованием функции классификации, составил около 79%. Доля правильной классификации группы лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью к введению препарата составила 63%, что, на наш взгляд, является достаточно приемлемым уровнем с учётом используемого набора прогностических признаков.

Проведённая апробация индивидуализированного интегрального анализа нежелательных явлений при клинических испытаниях вакцин показала перспективность его применения для выделения лиц с повышенной индивидуальной чувствительностью в ходе вакцинопрофилактики на основе

исходных гендерно-возрастных, демографических и клинико-лабораторных показателей.

Выбор показателей для прогноза развития неблагоприятных отклонений в состоянии здоровья при использовании вакцин для активной профилактики вирусного гепатита А должен основываться на специфических маркерах поражения органов и систем, ранее описанных для представленной группы препаратов, с учётом частоты встречаемости нежелательных реакций, включая данные автоматизированной информационной системы «Фармаконадзор».

Для повышения эффективности прогнозирования целесообразно объединение исходных данных о нежелательных реакциях при применении вакцин со сходными органоспецифическими и системными нарушениями как в ходе клинических исследований, так и по данным автоматизированной информационной системы «Фармаконадзор», а также расширение методов математико-статистической обработки данных, включая нейросетевой анализ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Верведа А. Б.* — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи; *Сыраева Г. И.* — концепция исследования, редактирование статьи, написание статьи, расчёты; *Васильюк В. Б.* — концепция исследования, редактирование статьи, расчёты; *Фарапонова М. В.* — написание статьи, обзор литературы.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Верведа Алексей Борисович — к. м. н., в. н. с. ФГБУН НИИ ПММ ФМБА России»; с. н. с. ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0003-4029-3170

РИНЦ SPIN-код: 5448-0433

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Authors' participation

The work was carried out without sponsorship.

Authors' contributions

All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows: *Verveda AB* — research concept, article editing, article writing; *Syraeva GI* — research concept, article editing, article writing, calculations; *Vasilyuk VB* — research concept, article editing, calculations; *Faraponova MV* — article writing, literature review.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey B. Verveda — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute of Industrial and Maritime Medicine of Federal Medical Biological Agency Saint-Petersburg, Russia; Senior Researcher of Scientific Work the LLC «Research center Eco-safety», Saint-Petersburg, Russian Federation

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0003-4029-3170

RSCI SPIN-code: 5448-0433

Сыраева Гульнара Ислямовна — к. м. н. ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова; зам. управляющего по качеству ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6635-9786

РИНЦ SPIN-код: 9650-5671

Василук Василий Богданович — д. м. н., профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»; управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0003-2503-4402

РИНЦ SPIN-код: 1459-5548

Фарапонова Мария Валерьевна — зам. управляющего по научной работе ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: faraponova_mv@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0003-4212-5453

РИНЦ SPIN-код: 9006-2074

Gulnara I. Syraeva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine I. P. Pavlov SPbSMU; Deputy Quality Manager, LLC «Eco-safety Research Center», Saint-Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: syraevagulnara@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-6635-9786

RSCI SPIN-code: 9650-5671

Vasilyuk B. Vasilyuk — Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Toxicology, Extreme and Diving Medicine North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia; Managing the LLC «Research center Eco-safety», Saint-Petersburg, Russian Federation

e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0003-2503-4402

RSCI SPIN-code: 1459-5548

Maria V. Faraponova — Deputy Manager for Scientific Work the LLC «Research center Eco-safety», Saint-Petersburg, Russian Federation

e-mail: faraponova_mv@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0003-4212-5453

RSCI SPIN-code: 9006-2074

Литература/References

1. Вerveда АБ, Василук ВБ, Сыраева ГИ, Фарапонова МВ. Оптимизация подходов к анализу нежелательных явлений при проведении клинических исследований биоэквивалентности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):24-34. [Verveda AB, Vasilyuk VB, Syraeva GI, Faraponova MV. Optimisation of Approaches to Adverse Event Analysis in Bioequivalence Clinical Trials. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):24-34 (In Russ.)].
2. Вerveда А.Б., Василук В.Б., Сыраева Г.И., Фарапонова М.В., Попов А.В. Реализация количественного интегрального анализа при оценке нежелательных явлений при проведении клинических исследований: в фокусе trastuzumab. *Качественная клиническая практика*. 2024;(4):21-34. Doi: 10.37489/2588-0519-2024-4-21-34. EDN: ZEWDXXG [Verveda A.B., Vasilyuk V.B., Syraeva G.I., Faraponova M.V., Popov A.V. Implementation of quantitative integral analysis in assessing events associated with safety issues during clinical trials: focusing on trastuzumab. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(4):21-34. (In Russ.)].
3. Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий: Пер. с англ. — М.: Радио и связь, 1993. — 320 с. [Saati T. Decision-making. Method of hierarchy Analysis: Translated from English, Moscow: Radio and Communications, 1993, 320 p. (In Russ.)].
4. Общий дискриминантный анализ [интернет]. Интеллектуальный Портал Знаний. [доступ 05.03.2025]. Доступ по ссылке: <http://statistica.ru/textbook/obshchiy-diskriminantnyy-analiz/> [General discriminant analysis [Internet]. An Intellectual Knowledge Portal. [internet]. (In Russ.)].
5. Решение Совета Евразийской Экономической Комиссии от 3 ноября 2016 года № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 79 "On Approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union"].
6. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Належащая клиническая практика» [National Standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 "Good clinical practice"].
7. Рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований» [Recommendations of the Board of the Eurasian Economic Commission dated

- 17.07.2018 No. 11 "On Guidelines on general issues of clinical trials"].
8. Заде Л.А. Роль мягких вычислений и нечеткой логики в понимании, конструировании и развитии информационных/интеллектуальных систем. *Новости искусственного интеллекта*. 2001;(2–3):7–11. [Zadeh L.A. The role of soft computing and fuzzy logic in understanding, designing and developing information/intelligent systems. *Artificial Intelligence news*. 2001;(2–3):7–11. (In Russ.)].
 9. Полещук ОМ. Построение интегральных моделей в рамках нечеткой экспертной информации. *Лесной вестник*. 2003;(5):155–9. [Poleshchuk OM. The construction of integral models within the framework of fuzzy expert information. *Forest bulletin*. 2003;(5):155–9. (In Russ.)].
 10. Каган ЕС. Построение комплексных нечетких оценок эффективности деятельности вуза и публичной формализации деятельности преподавателя. *Известия Алтайского государственного университета*. 2015;(1–1):152–7. [The Kagan of the EU. The construction of complex fuzzy assessments of the effectiveness of the university and the public formalization of the teacher's activities. *Proceedings of the Altai State University*. 2015;(1–1):152–7. (In Russ.)].
 11. Адлер ЮП, Маркова ЕВ, Грановский ЮВ. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М.: Наука; 1976. [Adler YP, Markova EV, Granovsky SW. Experiment planning in the search for optimal conditions. Moscow: Nauka; 1976. (In Russ.)].
 12. Макарова ИЛ. Анализ методов определения весовых коэффициентов в интегральном показателе общественного здоровья. *Символ науки*. 2015;(7–1):87–95. [Makarova IL. Analysis of methods for determining weighting coefficients in the integral indicator of public health. *A symbol of science*. 2015;(7–1):87–95. (In Russ.)].
 13. Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Гопиенко ИА. Воспроизведенные препараты: соотношение польза/риск. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):98–104. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-98-104> [Ushkalova EA, Zyryanov SK, Gopienko IA. Generic drugs: benefit/risk ratio. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):98–104. (In Russ.)].