



КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕНОСИМОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СПЛИТ-ВАКЦИНЫ «ФЛЮ-М» У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 МЕСЯЦЕВ ДО 9 ЛЕТ

А.М. Корольюк^{1,2}, Л.А. Зазимко¹, В.Н. Краева¹, Ю.А. Коромзин¹, Э.А. Рузанова¹, А.А. Екимов¹, Н.Н. Савина¹, Е.В. Рыськова¹, В.П. Трухин¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Clinical trial of tolerability, safety, and immunogenicity of the Russian influenza inactivated split vaccine Flu-m in children from 6 months to 9 years of age

A.M. Korolyuk^{1,2}, L.A. Zazimko¹, V.N. Kraeva¹, Yu.A. Koromzin¹, E.A. Ruzanova¹, A.A. Ekimov¹, N.N. Savina¹, E.V. Ryskova¹, V.P. Trukhin¹

¹Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and the Enterprise for the Production of Bacterial Preparations, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ваксигрип» для профилактики гриппа у детей в возрасте от 6 месяцев до 9 лет (фаза III).

Материалы и методы: в 2021 г. проведено клиническое исследование при иммунизации детей в возрасте от 6 месяцев до 9 лет вакциной «Флю-М» (производство СПбНИИВС, Россия) и вакциной «Ваксигрип» (производство «Санофи Пастер С.А.», Франция). После рандомизации в соотношении 1:1 одну группу детей прививали вакциной «Флю-М», другую — вакциной «Ваксигрип» и наблюдали в течение 180 ± 3 суток после вакцинации. На I этапе исследовали детей в возрасте от 3 до 9 лет, на II этапе — в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Переносимость и безопасность оценивали по частоте развития и степени тяжести нежелательных явлений, а также по результатам лабораторных исследований, оценки показателей жизненно важных функций и результатам физического обследования и неврологического осмотра. Критериями оценки иммунологической эффективности являлись средняя геометрическая титра антител, уровень сероконверсии, фактор сероконверсии, уровень серопротекции.

Результаты: показано, что обе вакцины («Флю-М» и «Ваксигрип») хорошо переносились детьми обеих возрастных групп. Нежелательных явлений сильной степени тяжести, а также серьезных нежелательных явлений в исследовании не было зарегистрировано. Критерии иммунологической эффективности были достигнуты для обеих вакцин по всем штаммам вируса гриппа у детей обеих возрастных категорий через 28 и 56 дней после вакцинации. В ходе наблюдения в течение 180 ± 3 суток после вакцинации случаев заболеваемости гриппом или острыми респираторными вирусными инфекциями не отмечалось.

Abstract

Purpose: To study the reactogenicity, safety and immunogenicity of the Russian vaccine Flu-M in comparison with Vaxigrip vaccine for influenza prevention in children aged from 6 months to 9 years (phase III).

Materials and Methods. In 2021, a clinical study was conducted in which children aged 6 months to 9 years were immunized with Flu-M vaccine (produced by SPbSRIVS, Russia) and Vaxigrip vaccine (produced by Sanofi Pasteur S.A., France). After randomization one group of children was vaccinated with Flu-M, the other with Vaxigrip, and monitored for 180 ± 3 days after vaccination. Children vaccinated between 3 and 9 years of age were studied in phase I, and between 6 months and 3 years of age in phase II. Tolerability and safety were assessed by the frequency and extent of adverse events, as well as by the assessment of vital signs and physical examination. Immunological efficacy assessment criteria were geometric mean antibody titer, seroconversion level, seroconversion factor, seroprotection level.

Results. Both vaccines (Flu-M and Vaxigrip) were shown to be well tolerated by children of both age groups. No serious adverse events or severe adverse events were reported in the study. Immunological efficacy criteria were achieved for both vaccines for all strains of influenza virus in children of both age groups at 28 and 56 days after vaccination. No cases of influenza or acute respiratory infections were seen at 180 ± 3 days postvaccination.

Conclusion. The results of the clinical study show that the Flu-M and Vaxigrip vaccines are comparable in both age groups of children. The trial is registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT 05470582).

Заключение: результаты клинического исследования свидетельствуют о сопоставимости вакцин «Флю-М» и «Ваксигрип» для детей обеих возрастных категорий. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT05470582).

Ключевые слова: безопасность, реактогенность, иммуногенность, вакцины «Флю-М» и «Ваксигрип», дети от 6 месяцев до 9 лет.

Key words: safety, reactogenicity, immunogenicity, Flu-M and Vaxigrip vaccines, children from 6 months to 9 years of age.

Введение

Одной из приоритетных задач здравоохранения является профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Во время ежегодных эпидемических подъемов грипп поражает до 10–15% населения Российской Федерации, а при интенсивных эпидемиях заболевают десятки миллионов человек [1]. По оценке экспертов, ежегодная заболеваемость гриппом может охватить до 20–30% детей, а при пандемии доля заболевших детей может достигать 50%. Для детей первых лет жизни характерен высокий риск осложнений при заболевании гриппом [2]. В условиях продолжающейся борьбы с циркуляцией коронавируса SARS-CoV-2 особо важной задачей здравоохранения является продолжение вакцинации детского населения против гриппа [3]. В соответствии с указаниями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мнением ведущих учёных России, приостановка плановой иммунизации против гриппа приведёт к увеличению числа лиц, восприимчивых к гриппу [2, 4, 5].

Согласно приказу Министерства здравоохранения России от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок», вакцинопрофилактика гриппа проводится детям с 6 до 23 месяцев жизни, а также детям дошкольного и школьного возраста, что достоверно снижает частоту постгриппозных осложнений у детей раннего возраста [6].

Для профилактики гриппа у детей с 6-месячного возраста и старше используют гриппозные расщеплённые (сплит) вакцины. Наличие в сплит-вакцинах как наружных, так и внутренних белков вакцинных штаммов вируса гриппа способствует формированию более полноценного иммунитета, что позволяет обеспечить эффективную эпидемиологическую защиту населения в случае появления новых вариантов вируса гриппа [7, 8]. За счёт высокой очистки в них отсутствуют вирусные липиды и белки куриного эмбриона. На момент данного исследования в Российской Федерации были

зарегистрированы зарубежные сплит-вакцины – «Ваксигрип» и «Флюарикс». В 2018 г. была зарегистрирована первая отечественная гриппозная инактивированная расщеплённая вакцина «Флю-М», разработанная Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом вакцин и сывороток (СПбНИИВС). Клиническое исследование на взрослых от 18 до 60 лет показало, что данная вакцина характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью, сопоставимыми с вакциной «Ваксигрип» [9, 10]. Дополнительно было проведено клиническое исследование вакцины «Флю-М» на детях в возрасте 6–17 лет [11].

Материалы и методы исследования

Клиническое исследование с участием детей от 6 месяцев до 9 лет проведено в 2021 г. в соответствии с протоколом FLM-04-2020 в Санкт-Петербурге в 2 исследовательских центрах: Детской городской поликлинике № 45 Невского района и ООО «Энергия здоровья».

Дизайн исследования – двойное слепое сравнительное рандомизированное многоцентровое проспективное клиническое исследование, фаза III.

Исследуемый препарат: «Флю-М» (вакцина гриппозная инактивированная расщепленная, без консерванта). МНН: вакцина для профилактики гриппа (инактивированная). Активные компоненты вакцины – культивированные на куриных эмбрионах расщепленные вирусы гриппа, представленные гемагглютинидами штаммов типа А (H1N1 и H3N2) и типа В по $15 \pm 2,2$ мкг каждого штамма. Штаммовый состав вакцины обновляется в соответствии с рекомендациями ВОЗ на текущий эпидемический сезон. Производитель: СПбНИИВС. Номер серии исследуемого препарата: 840720R, срок годности до 07.2021 г.

Препарат сравнения: «Ваксигрип» (инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа, без консерванта), аналогичная по МНН и составу исследуемому препарату «Флю-М». Производитель: «Санофи Пастер», Франция (Sanofi Pasteur S.A., France). Номер серии препарата срав-

нения: U3H901V, срок годности до 06.2021 г. Вакцина «Ваксигрип» разрешена в РФ для взрослых и детей с 6-месячного возраста [12].

До начала исследования было получено положительное заключение Совета по этике при МЗ РФ (выписка из протокола № 251 от 14 октября 2020 г.) и разрешение МЗ РФ на проведение клинического исследования № 617 от 6 ноября 2020 г., а также положительное заключение независимых этических комитетов исследовательских центров.

Данное клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования», а также «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 200н [13] и соответствующими руководствам ICH Good Clinical Practice (ICH E6 (R2) GCP).

Критерии включения в исследование для детей в возрасте от 3 до 9 лет: здоровые дети обоего пола; наличие письменного и датированного информированного согласия одного из родителей на участие в исследовании. Для включения детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, помимо указанных выше пунктов, требовалось, чтобы субъект исследования родился доношенным с оценкой по шкале Апгар 7 – 10 баллов.

Критерии включения для родителей: выполнение требований Протокола, заполнение дневника самонаблюдения, явка к врачу вместе с ребенком.

Основные критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе перенесенного заболевания гриппом (в том числе у матери для детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет) или проведенная ранее вакцинация от гриппа в течение 6 месяцев до начала исследования; вакцинирование гриппозной вакциной беременной женщины в II – III триместре (для возрастной группы 6 месяцев – 3 года); вакцинация любой вакциной менее чем за 30 дней до участия в исследовании или запланированная вакцинация любой вакциной в течение 30 дней после вакцинации исследуемыми вакцинами; положительный анализ на SARS-CoV-2; серьезные поствакцинальные реакции или осложнения, развившиеся в течение 48 ч после вакцинации; аллергическая реакция на куриный белок в анамнезе и др. (всего 22 критерия исключения, касающихся в том числе состояния физического и психического здоровья родителей).

Были также предусмотрены критерии досрочного исключения добровольцев из исследования, в частности, срочная необходимость проведения процедур и/или дополнительной терапии, не раз-

решенной в рамках настоящего протокола, серьезные нежелательные явления и др. (всего 12 различных критериев).

Все случаи выбывания добровольцев документировались с указанием даты и причины досрочного выбывания субъекта из исследования. Если это происходило после введения добровольцу исследуемой вакцины, его данные, собранные до момента выбытия/исключения из исследования, учитывались при анализе безопасности и, если возможно, при анализе иммуногенности.

Клиническое исследование проводилось в 2 этапа (рис.). На I этапе дети в возрасте от 3 до 9 лет на момент первой вакцинации были рандомизированы в 2 группы:

– группа 1 – 264 ребенка, привитых вакциной «Флю-М» в/м в дозе 0,5 мл однократно/двукратно (в случае если ребенок вакцинировался впервые); закончили исследование 264 ребенка (планировалось не менее 251).

– группа 2 – 267 детей, привитых вакциной «Ваксигрип» в/м в дозе 0,5 мл однократно/двукратно (в случае если ребенок вакцинировался впервые); закончили исследование 267 детей (планировалось не менее 251).

Решение о переходе к II этапу было основано на анализе показателей переносимости и безопасности на I этапе спустя 7 суток после вакцинации детей в возрастной группе 3 – 9 лет.

Основным критерием для продолжения клинического исследования было различие в частоте нежелательных явлений (НЯ): верхняя граница двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) разности между частотой НЯ в группах «Флю-М» и «Ваксигрип» не должна была превышать границу в 25%. Аналогичный подход применялся к оценке показателей физикального осмотра, лабораторных анализов и неврологического статуса. Настоящие критерии были основаны на первичных точках оценки переносимости и безопасности с учетом дизайна исследования. По результатам промежуточного анализа все вышеуказанные критерии были соблюдены, что позволило продолжить исследование.

Дальнейшее исследование детей в возрасте от 3 до 9 лет было продолжено в полном объеме в соответствии с протоколом клинического исследования с визитами на 28-й, 56-й и 180-й дни наблюдения.

Дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет включительно (535 человек) на момент первой вакцинации были также рандомизированы в 2 группы: группа 1 – 266 детей, которые были привиты вакциной «Флю-М» в/м в дозе 0,25 мл (все дети вакцинировались дважды, с диапазоном в 28 дней между первой и повторной вакцинацией), закончили исследование 266 детей; группа 2 – 269 детей, которые

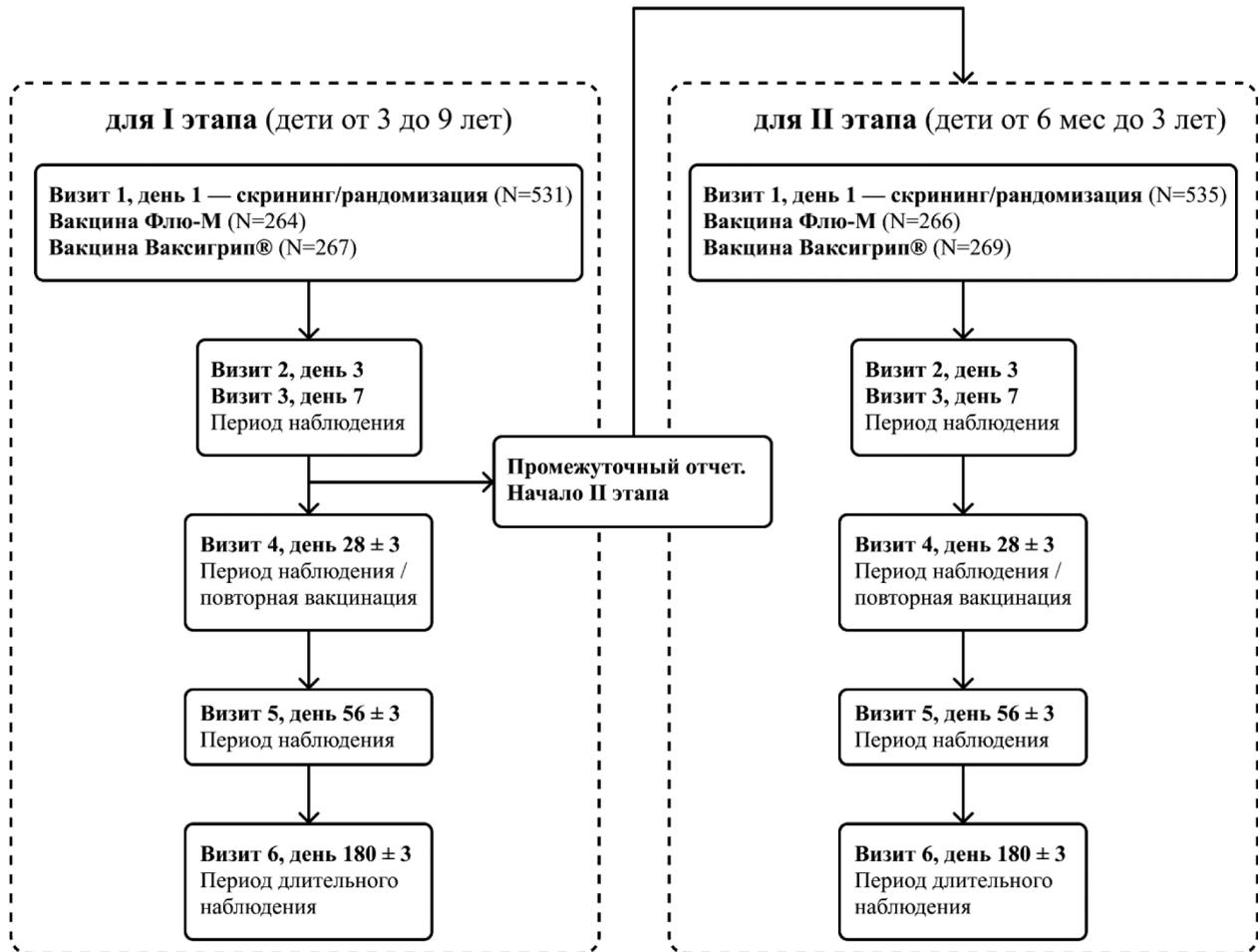


Рис. Графическая схема дизайна исследования

были привиты вакциной «Ваксигрип» по аналогичной схеме, закончили исследование 269 детей.

На каждом этапе исследования дети наблюдались 6 раз в течение 6 месяцев от момента первой вакцинации: на 1-е, 3-и, 7-е, 28-е, 56-е, 183-е сутки. Визиты родителей с детьми проводились в соответствии с протоколом клинического исследования.

Двойное (врач и субъект) заслепление групп исследования обеспечивалось за счет того, что вакцину вводил разослепленный сотрудник исследовательской команды, не являвшийся врачом-исследователем и не контактировавший до этого с детьми и их родителями. Маркировка исследуемых препаратов была подготовлена таким образом, чтобы по ней нельзя было идентифицировать вид препарата. Все методы оценки безопасности и эффективности в данном исследовании являлись надежными, стандартными и общепринятыми.

Оценка переносимости и безопасности проведена по следующим показателям:

— частота развития в течение исследования НЯ немедленного типа (аллергические реакции, возникающие в течение 2 ч после вакцинации), а так-

же местные и системные реакции, возникающие в течение 7 сут после вакцинации;

— другие нежелательные явления, возникающие с 8-х по 28-е сутки после вакцинации;

— частота развития серьезных НЯ (СНЯ) в течение исследования;

— случаи досрочного прекращения участия добровольцев в исследовании вследствие развития НЯ/СНЯ, связанных с применением препаратов исследования;

— результаты оценки показателей жизненно важных функций;

— результаты физикального обследования и неврологического осмотра.

Иммунологическая эффективность (иммуногенность) сравниваемых вакцин оценивалась по следующим показателям: средняя геометрическая титра антител (СГТА); уровень сероконверсии; фактор сероконверсии; уровень серопротекции; частота, тяжесть и длительность заболеваемости гриппом и ОРВИ в течение 6 месяцев после вакцинации. Титр антител против гемагглютининов соответствующих штаммов вирусов гриппа опре-

деляли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА). При анализе использовали расчетные показатели средних геометрических титров антител (СГТА). С целью доказательства иммуногенности исследуемой вакцины рассчитаны 95% доверительные интервалы (ДИ) для показателей серопротекции и сероконверсии с условием, что нижняя граница указанного интервала для серопротекции должна быть $\geq 70\%$, для сероконверсии – $\geq 40\%$, для фактора сероконверсии $\geq 2,5$.

Уровень сероконверсии – доля субъектов с титром антител к гемагглютинуину вируса гриппа (ГА титром) до вакцинации $\leq 1:10$ и ГА титром после вакцинации $\geq 1:40$ или с ГА титром до вакцинации $> 1:10$ и минимум 4-кратным увеличением ГА титра после вакцинации в сравнении с исходным. Фактор сероконверсии выражается в кратности увеличения титра антител по сравнению с исходным уровнем. Уровень серопротекции – доля субъектов, у которых образовался защитный титр ГА (не менее 1:40) по сравнению с исходным уровнем.

В качестве комбинированного первичного параметра эффективности в настоящем исследовании выбраны критерии, рекомендованные Руководством FDA «Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines» [14]: верхняя граница двустороннего 95% ДИ не должна превышать 1,5 для отношения среднего геометрического титра антител (СГТА) вакцины сравнения («Ваксигрип») к СГТА исследуемой вакцины («Флю-М»); верхняя граница двустороннего 95% ДИ не должна превышать 10% для разницы между уровнем сероконверсии вакцины сравнения («Ваксигрип») минус уровень сероконверсии исследуемой вакцины («Флю-М»).

Статистический анализ проведен при помощи специализированного программного обеспечения SAS версии 9.3. Сопутствующие и перенесенные за-

болевания, а также НЯ были закодированы с использованием классификатора MedDRA в текущей на момент проведения анализа редакции (версия 24.1). Для кодирования предшествующей и сопутствующей терапии использовался классификатор АТХ.

Сравнение групп по частотным показателям проведено с помощью точного критерия Фишера либо критерия χ^2 . Для сравнения количественных показателей применялся t-критерий либо критерий Манна – Уитни (Уилкоксона – Манна – Уитни) в зависимости от характера распределения наблюдений по значениям показателей.

Для оценки динамики количественных результатов исследований внутри каждой группы в ходе исследования использовался дисперсионный анализ повторных измерений (RM ANOVA) или критерий Фридмана (в зависимости от характера распределения наблюдений по значениям показателей). При наличии статистической значимой динамики для попарного сравнения точек использовался парный t-критерий либо парный критерий Уилкоксона с поправкой Сидака на множественность сравнений.

Результаты исследования

В анализ безопасности I этапа КИ (дети от 3 до 9 лет) вошли данные 531 добровольца: 264 в группе «Флю-М» и 267 в группе «Ваксигрип» (табл. 1). В общей сложности на этом этапе было зарегистрировано 105 НЯ: в группе «Флю-М» – 61 НЯ, включая 2 эпизода инфекции у 55 (20,83%) детей, в группе сравнения «Ваксигрип» – 44 НЯ у 44 (16,48%) детей. Все зарегистрированные НЯ не были серьезными.

В анализ безопасности II этапа (дети от 6 мес. до 3 лет включительно) вошли данные 535 добровольцев: 266 в группе «Флю-М» и 269 в группе «Ваксигрип» (табл. 2).

Таблица 1

Перечень НЯ у детей в возрасте от 3 до 9 лет после вакцинации

Общие нарушения и реакции в месте введения	Количество субъектов (%)			Количество событий	p-value		
	«Ваксигрип» (N = 267)	«Флю-М» (N = 264)	Всего (N = 531)				
Любое	44 (16,48%)	44	55 (20,83%)	59	99 (18,64%)	103	0,221
Эритема в месте инъекции	27 (10,11%)	27	38 (14,39%)	38	65 (12,24%)	65	0,146
Боль в месте инъекции	17 (6,37%)	17	20 (7,58%)	20	37 (6,97%)	37	0,613
Отечность в месте инъекции	0 (0,00%)	0	1 (0,38%)	1	1 (0,19%)	1	0,497
<i>Инфекции и инвазии</i>							
Любое	0 (0,00%)	0	1 (0,38%)	2	1 (0,19%)	2	0,497
Ветряная оспа	0 (0,00%)	0	1 (0,38%)	1	1 (0,19%)	1	0,497
Ушная инфекция	0 (0,00%)	0	1 (0,38%)	1	1 (0,19%)	1	0,497

Данные представлены в виде X (%) Y, где X(%) – количество субъектов с хотя бы одним событием (процент по столбцу) и Y – количество событий. $\hat{}$ – точный критерий Фишера.

Таблица 2

Перечень НЯ у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет после вакцинации

Общие нарушения и реакции в месте введения	Количество субъектов (%)		Всего (N = 535)	p-value
	«Ваксигрип» (N = 269)	«Флю-М» (N = 266)		
Любое	15 (5,58%)	22 (8,27%)	37 (6,92%)	0,237
Эритема в месте инъекции	10 (3,72%)	13 (4,89%)	23 (4,30%)	0,530
Боль в месте инъекции	5 (1,86%)	9 (3,38%)	14 (2,62%)	0,293

Данные представлены в виде X (%) Y, где X(%) – количество субъектов с хотя бы одним событием (процент по столбцу) и Y – количество событий. $\hat{\chi}^2$ – точный критерий Фишера.

Все зарегистрированные НЯ на I и II этапах исследования оценены как связанные с препаратом, однако они не были серьезными и не потребовали отмены дальнейшего применения препарата исследования, если планировалась двукратная вакцинация. Нежелательные реакции (НР) на исследуемые препараты в обеих возрастных категориях развивались в первые 2 дня после вакцинации и были легкой степени выраженности, за исключением 1 случая эритемы в месте инъекции вакцины «Флю-М» в группе детей от 3 до 9 лет.

Клинически значимые изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем отсутствовали. В дни введения препарата (через 20 мин, 2 ч и 5–8 ч после введения) температура тела у всех исследуемых не превышала 36,9 °С. Клинически значимые изменения при физикальном осмотре, зарегистрированные как НЯ, наблюдались только в первый день после введения препарата. При остальных визитах они отсутствовали. Клинически значимых неврологических изменений также не было.

Анализ результатов изучения безопасности и переносимости показал, что обе вакцины («Флю-М» и «Ваксигрип») хорошо переносились детьми в возрасте от 3 до 9 лет и детьми в возрасте от 6 месяцев до 3 лет включительно. Тяжелых или серьезных НЯ не было зарегистрировано. Общая частота возникновения любых НЯ у детей от 3 до 9 лет составила 20,83% в группе «Флю-М» и 16,48% в группе «Ваксигрип», а у детей от 6 до 3 лет – 8,27% и 5,58% соответственно.

Данные оценки иммуногенности при вакцинации детей от 3 до 9 лет приведены в таблице 3.

Расчет отношения СГТА после вакцины «Ваксигрип» к аналогичному показателю для вакцины «Флю-М» через 28 дней после вакцинации дал следующие результаты (в log x):

- для штамма А(H1N1) – 0,00664, 95% ДИ [-0,09549; 0,08222]
- для штамма А(H3N2) -0,00259, 95% ДИ [-0,08876; 0,08358]
- для штамма В -0,01974, 95% ДИ [-0,1073; 0,06784].

Таблица 3

Результаты оценки иммуногенности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ваксигрип» у детей в возрасте от 3 до 9 лет

Препарат	Число лиц с парными сыворотками N	Разница уровень сероконверсии «Ваксигрип» – уровень сероконверсии «Флю-М» на 28-й/56-й/180-й день		Средние геометрические титры антител (СГТА)		Кратность нарастания титров антител (фактор сероконверсии) на 28-й/56-й день
		разница (в%)	95% ДИ для разницы пропорций	до вакцинации	через 28/56 дней после вакцинации	
<i>Штамм вируса группа А (H1N1)</i>						
«Флю-М»	264	0,80/2,00/	-2,73; 4,34/	40,5286	380,5/245,5	9,3896/6,0565
«Ваксигрип»	267	-8,50/-16,51	-3,18; 7,18/-24,67; -8,36	43,3522	379,8/238,0	8,7609/5,4905
<i>Штамм вируса группа А (H3N2)</i>						
«Флю-М»	264	1,31/-8,50/	-4,93; 7,55/-16,97; -0,04/	56,7173	272,6/188,8	4,8070/3,3284
«Ваксигрип»	267	-13,98	-22,10; -5,85	56,2414	272,4/165,1	4,6379/2,8101
<i>Штамм вируса группа В</i>						
«Флю-М»	264	-0,80/0,57/	-8,51; 6,90/-7,94; 9,07/	34,5304	148,7/91,7030	4,3051/2,6557
«Ваксигрип»	267	-11,73	-19,91; -3,54	34,2305	145,7/85,36,43	4,2571/2,4938

При повторном сравнении показателей гуморального иммунного ответа через 56 дней после вакцинации получили следующие результаты:

– для штамма А(H1N1) -0,04706, 95% ДИ [-0,1276; 0,03352]

– для штамма А(H3N2) -0,1306, 95% ДИ [-0,2333; 0,02794]

– для штамма В -0,06989, 95% ДИ [-0,1498; 0,01002].

Для СГТА характерно лог-нормальное распределение значений, поэтому анализ проводился для логарифмически преобразованных значений. Соответственно, граница наименьшей эффективности принята за $\ln(1,5) = 0,405$. Таким образом, верхняя граница 95% ДИ анализируемых отношений СГТА не превышала статистическую границу наименьшей эффективности (0,405) для всех 3 штаммов вируса гриппа в обоих случаях.

Из данных таблицы 3 видно, что верхняя граница 95% ДИ разницы уровня сероконверсии сравниваемых вакцин «Ваксигрип» и «Флю-М» для всех 3 штаммов вируса гриппа не превышала 10% границу. Это позволяет сделать вывод о наименьшей эффективности вакцины «Флю-М» по сравнению с вакциной «Ваксигрип» у детей в возрасте от 3 до 9 лет по уровню сероконверсии как через 28 дней, так и через 56 дней после вакцинации. Через 180 дней после вакцинации «Флю-М» уровень сероконверсии был более 40% для всех штаммов, что свидетельствует о сохранении иммунологической эффективности препарата и через 180 дней после применения.

Что касается серопротекции, то через 28 дней после вакцинации в группах «Флю-М» и «Ваксигрип» уровень серопротекции составил 100,00% для всех 3 штаммов.

Через 56 дней в группе «Флю-М» уровень серопротекции также составил 100,00% для всех штам-

мов, однако в группе «Ваксигрип» в это время уровень серопротекции был равен для штаммов H1N1 и H3N2 100,00% и 99,63% для штамма В.

Через 180 дней в группе «Флю-М» уровень серопротекции составил 93,56% для штамма H1N1, 98,48% для штамма H3N2 и 98,11% для штамма В. В группе «Ваксигрип» уровень серопротекции был равен 100,00% для штамма H1N1, 98,88% для штамма H3N2 и 89,89% для штамма В.

При иммунизации обеими вакцинами через 28, 56 и 180 дней после вакцинации нижние границы 95% ДИ для уровня серопротекции составляли $\geq 70\%$ для всех 3 штаммов вируса, что указывает на иммунологическую эффективность обеих вакцин по этому параметру.

Таким образом, исследование иммуногенности показало достижение установленных нормативов через 28 и 56 дней после вакцинации детей от 3 до 9 лет обеими вакцинами и для всех 3 штаммов вируса по всем критериям иммунологической эффективности – уровню сероконверсии, средней геометрической титра антител (СГТА), фактору сероконверсии и уровню серопротекции.

Оценка иммуногенности при вакцинации детей от 6 месяцев до 3 лет приведена в таблице 4. Анализ отношения СГТА после вакцины «Ваксигрип» к аналогичному показателю после вакцины «Флю-М» через 28 и 56 дней после вакцинации детей от 6 месяцев до 3 лет показал, что и в этой возрастной группе верхняя граница 95% ДИ анализируемых отношений СГТА не превышала статистическую границу наименьшей эффективности (0,405) для всех 3 штаммов вируса гриппа в обоих случаях.

Из данных таблицы 4 видно, что верхняя граница 95% ДИ для разницы уровня сероконверсии сравниваемых вакцин «Ваксигрип» и «Флю-М» для всех 3

Таблица 4

Результаты оценки иммуногенности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ваксигрип» у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет

Препарат	Число лиц с парными сыворотками N	Разница уровень сероконверсии «Ваксигрип» – уровень сероконверсии «Флю-М» на 28-й/56-й день		Средние геометрические титры антител (СГТА)		Кратность нарастания титров антител (фактор сероконверсии) на 28-й/56-й день
		разница (в%)	95%ДИ для разницы пропорций	до вакцинации	через 28/56 дней после вакцинации	
<i>Штамм вируса гриппа А (H1N1)</i>						
«Флю-М»	266	-8,08/	-13,68; -2,49/	31,9694	203,3/201,8	6,3606/6,311
«Ваксигрип»	269	-6,20	-11,99; -0,41	36,6447	206,5/207,6	5,6350/5,6641
<i>Штамм вируса гриппа А (H3N2)</i>						
«Флю-М»	266	-9,08/	-16,24; -1,92/	50,0479	209,3/168,9	4,1812/3,4659
«Ваксигрип»	269	-4,1	-12,03; 3,78	51,4907	207,6/173,5	4,6379/2,8101
<i>Штамм вируса гриппа В</i>						
«Флю-М»	266	-21,59/	-29,73; -13,46/	35,2052	109,4/112,3	4,3051/2,6557
«Ваксигрип»	269	-19,71	-27,92; -11,49	37,8930	103,5/100,4	3,3417/3,1886

штаммов вируса гриппа не превышала границу 10%. Это позволяет сделать вывод о неменьшей эффективности вакцины «Флю-М» по сравнению с вакциной «Ваксигрип» у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет по критерию уровня сероконверсии как через 28 дней, так и через 56 дней после вакцинации. Исследованы также уровни серопротекции (табл. 5.)

Как видно, при иммунизации обеими вакцинами через 28, 56 и 180 дней после вакцинации нижние границы 95% ДИ уровня серопротекции составляли $\geq 70\%$ для всех 3 штаммов вируса, что свидетельствовало об иммунологической эффективности обоих иммунобиологических препаратов по этому параметру.

Также были оценены через 180 дней и другие показатели эффективности в этой группе детей после вакцинации: отношение СГТА-«Ваксигрип» к СГТА-«Флю-М», СГТА до вакцинации и после, разница уровня сероконверсии и фактор сероконверсии. Срок 180 дней не предусмотрен протоколом в качестве точки эффективности, однако все полученные данные позволили сделать вывод об одинаковой эффективности обеих вакцин у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет также и через 180 дней после вакцинации.

В ходе наблюдения в течение 180 ± 3 суток после вакцинации случаев заболеваемости гриппом или ОРВИ среди детей не отмечено.

Таким образом, исследование показало через 28 и 56 дней после вакцинации детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет достижение для обеих вакцин и 3 штаммов вируса всех установленных критериев иммунологической эффективности — уровней сероконверсии, средней геометрической титра антител, фактора сероконверсии и уровня серопротекции.

Результаты оценки иммунологической эффективности позволяют сделать вывод о сопоставимости вакцин «Флю-М» и «Ваксигрип» в обеих возрастных категориях детей.

Заключение

Проведенное в 2021 г. у детей от 6 месяцев до 9 лет в 2 этапа двойное слепое рандомизированное многоцентровое сравнительное клиническое исследование переносимости, безопасности и иммуногенности показало, что отечественная расщепленная гриппозная вакцина «Флю-М» производства СПбНИИВС характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью и по этим показателям полностью соответствует международным требованиям к гриппозным вакцинам [8]. Как свидетельствуют результаты данного исследования, по всем показателям она не уступает зарубежной сплит-вакцине «Ваксигрип» [12]. Представленные выше результаты клинического исследования позволяют рекомендовать вакцину «Флю-М» для применения на территории РФ с целью профилактики гриппа у детей от 6 месяцев до 9 лет.

Литература

1. Масакова, В.Л. Актуальные вопросы профилактики гриппа и ОРВИ / В.Л. Масакова, М.К. Ерофеева // Фарматека. — 2013. — Т. 15 (268), №4. — С. 32–35.
2. Костинов, М.П. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения : пособие для врачей / М.П. Костинов, А.Г. Чучалин. — М.: Группа МДВ, 2020. — 32 с.
3. Шахтактинская, Ф.Ч. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гриппа / Ф.Ч. Шахтактинская [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2021. — Т. 20, № 4. — С. 333–337.

Таблица 5

Уровень серопротекции через 28, 56 и 180 дней после вакцинации для каждого штамма вируса (дети от 6 месяцев до 3 лет)

Штамм вируса гриппа	«Флю-М»	«Ваксигрип»
	Доля детей с серопротекцией (и 95% ДИ) на 28 день	
A (H1N1)	100,00%, 95%ДИ [100,00; 100,00]	100,00%, 95%ДИ [100,00; 100,00]
A (H3N2)	100,00%, 95%ДИ [100,00; 100,00]	99,26%, 95%ДИ [98,23; 100,00]
B	100,00%, 95%ДИ [100,00; 100,00]	98,51%, 95%ДИ [97,07; 99,96]
	Доля детей с серопротекцией (и 95% ДИ) на 56 день	
A (H1N1)	98,50%, 95%ДИ [97,03; 99,96]	100,00%, 95%ДИ [100,00; 100,00]
A (H3N2)	99,62%, 95%ДИ [98,89; 100,00]	92,57%, 95%ДИ [89,43; 95,70]
B	98,50%, 95%ДИ [97,03; 99,96]	98,14%, 95%ДИ [96,53; 99,76]
	Доля детей с серопротекцией (и 95% ДИ) на 180 день	
A (H1N1)	98,87%, 95%ДИ [97,60; 100,00]	99,63%, 95%ДИ [98,90; 100,00]
A (H3N2)	99,62%, 95%ДИ [98,89; 100,00]	99,26%, 95%ДИ [98,23; 100,00]
B	99,25%, 95%ДИ [98,21; 100,00]	94,80%, 95%ДИ [92,14; 97,45]

4. Immunization in the context of COVID-19 pandemic: frequently asked questions (FAQ), 16 April 2020. WHO. — 6 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331818>.

5. Брико, Н.И. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы / Н.И. Брико [и др.] // Лечащий врач. — 2019. — № 12. — С. 53–58.

6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (Зарегистрирован 20.12.2021 № 66435).

7. Шамшева, О.В. Место вакцинации против гриппа в календаре профилактических прививок России / О.В. Шамшева [и др.] // Детские инфекции. — 2011. — №1. — С. 26–32.

8. World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper. — November 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012; 87(47): 461–476.

9. Фельдблюм, И.В. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной расщеплённой вакцины «ФЛЮ-М» при иммунизации взрослых в возрасте 18-60 лет. / И.В. Фельдблюм [и др.] // Эпидемиология, вакцинопрофилактика. — 2018. — Т.1, № 17. — С. 20–24.

10. Фельдблюм, И.В. Реактогенность, безопасность и иммуногенность отечественной гриппозной инактивированной расщеплённой вакцины «ФЛЮ-М» при иммунизации взрослых 18–60 лет / И.В. Фельдблюм [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2018. — № 5. — С. 31–37.

11. Государственный реестр лекарственных средств (РКИ №733 24.12.2019). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=749163a7-a280-47c1-9134-ffd6a35ab946&CIPermGUID=cb2448bd-9597-4a57-b732-208d65d238ec>

12. «Ваксигрип»® (инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа). Инструкция по медицинскому применению. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/GrlsView_v2.aspx?routingGuid=dbe0bb34-ff56-47e4-9873-0133b28f09c9&t=

13. «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 No 200н. Available from: <https://cdnimg.rg.r u/pril/130/47/73/43357.pdf>.

14. FDA Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/guidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>

References

1. Masakova V.L., Erofeeva M.K. // Farmateka. 2013; 15(268), 4: 32-35 (in Russian).

2. Kostinov M.P., Chuchalin A.G. // Priority vaccination of respiratory infections during and after the SARS-CoV-2 pandemic / Edited by M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin // Manual for Physicians. Moscow; MDV Group, 2020 (in Russian).

3. Shakhtakhtinskaya F.C., Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Kaliuzhnaia N.A. // Voprosy sovremennoi pediatrii. 2021; 20, 4: 333-337 (in Russian).

4. Immunization in the context of COVID-19 pandemic: frequently asked questions (FAQ), 16 April 2020. WHO. — 6 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331818>.

5. Briko N. I., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Polezhaeva N.A., Saltykova T.S. // Lechaschi Vrach. 2019; 12: 53-58 (in Russian).

6. Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 06.12.2021 № 1122n (in Russian).

7. Shamsheva O.V., I.V. Konovalov, G.B. Fayngerts, V. F. Uchaykin // Detskie infekcii. 2011; 1: 26-32 (in Russian).

8. World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper. — November 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012; 87(47): 461–476.

9. Feldblum I.V., Novgorodova S.D., Ignatov G.M., Golodnova S.O., Truhin V.P., Melnikov S.Ya. // Epidemiologiya, vakcinoprofilaktika. 2018; 17, 1: 20-24 (in Russian).

10. Feldblum I.V., Subbotina K.A., Novgorodova S.D., Ignatov G.M., Alyeva M. Kh., Erofeeva M.K., Leneva V.G., Melnikov S.Ya., Kazakova E.V., Nacharova E.P., Truhin V.P. // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2018; 5: 31-37 (in Russian).

11. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv (RKI №733 24.12.2019). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=749163a7-a280-47c1-9134-ffd6a35ab946&CIPermGUID=cb2448bd-9597-4a57-b732-208d65d238ec> (in Russian).

12. Vaksigrip® (inaktivirovannaja split-vakcina dlja profilaktiki grippa). Instrukcija po medicinskomu primeneniju. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/GrlsView_v2.aspx?routingGuid=dbe0bb34-ff56-47e4-9873-0133b28f09c9&t= (in Russian).

13. «Pravila nadlezhashhej klinicheskoj praktiki v Rossijskoj Federacii», utverzhdennye prikazom Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 01.04.2016 No 200n. Available from: <https://cdnimg.rg.r u/pril/130/47/73/43357.pdf> (in Russian).

14. FDA Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/guidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>

Авторский коллектив:

Корольюк Александр Михайлович — советник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)735-84-12, +7-911-741-86-85, e-mail: microb3@mail.ru

Зазимко Любовь Александровна — советник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, д.м.н.; тел.: +7-921-304-95-38, e-mail: lzazimko@yandex.ru

Краева Валентина Никитична — советник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.м.н.; тел.: +7-921-585-01-51, e-mail: valentinakraeva15@gmail.com

Коромзин Юлиан Александрович — специалист отдела клинических исследований департамента по исследованиям и регистрации Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.б.н.; тел.: +7-952-241-123-26, e-mail: j.a.koromzin@niivs.ru

Рузанова Элина Анатольевна — заместитель директора по разработке новых лекарственных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.б.н.; тел.: +7-981-875-86-14, e-mail: e.a.ruzanova@niivs.ru

Екимов Алексей Александрович — руководитель департамента по разработке бактериальных вакцин Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, тел.: +7-952-202-52-61, e-mail: a.a.ekimov@niivs.ru

Савина Наталья Николаевна — руководитель департамента новых технологий Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов; тел.: +7-931-270-30-22, e-mail: n.n.savina@niivs.ru

Рыськова Елена Владимировна — заместитель директора по производству Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов; тел.: +7-921-575-29-46, e-mail: e.v.ryskova@niivs.ru

Трухин Виктор Павлович — директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.ю.н.; 8(812)660-06-10, e-mail: reception@niivs.ru