



КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕНОСИМОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ГРИППОЗНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СПЛИТ-ВАКЦИНЫ «ФЛЮ-М» У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ДО 17 ЛЕТ

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

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

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

Clinical trial of tolerability, safety and immunogenicity of influenza inactivated split-vaccine Flu-M in children aged 6 to 17 years

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

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

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

Резюме

Цель: оценка переносимости, безопасности и иммуногенности гриппозной инактивированной расщепленной вакцины «Флю-М» при однократной иммунизации детей в возрасте от 6 до 17 лет.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое двойное слепое сравнительное рандомизированное клиническое исследование гриппозной инактивированной расщепленной вакцины «Флю-М» при иммунизации детей в возрасте от 6 до 17 лет (препарат сравнения — вакцина «Ультрикс»). На I этапе исследовали детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно (300 детей), на II этапе — в возрасте от 6 до 12 лет (300 детей). Добровольцев каждой возрастной категории рандомизировали в соотношении 1:1 в 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту, одну прививали вакциной «Флю-М», другую — вакциной «Ультрикс». Наблюдение, включающее различные лабораторные и клинические исследования, продолжалось в течение 28 суток от момента вакцинации.

Результаты. Установлено, что обе вакцины хорошо переносились детьми обеих возрастных групп. Тяжелых или серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано. По всем критериям оценки иммуногенности вакцина «Флю-М» не уступала вакцине сравнения «Ультрикс».

Заключение. Вакцина гриппозная инактивированная расщепленная «Флю-М» производства Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток одобрена к применению для специфической профилактики гриппа у детей в возрасте от 6 до 17 лет на территории Российской Федерации, Республики Беларусь, в странах Латинской Америки и Карибского бассейна. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT 05317767).

Ключевые слова: переносимость, безопасность, иммуногенность, вакцины «Флю-М» и «Ультрикс», дети от 6 до 17 лет.

Abstract

Purpose. To evaluate the tolerability, safety and immunogenicity of influenza inactivated split flu vaccine Flu-M during single immunization of children aged 6 to 17 years.

Materials and methods. A multicentre double-blind comparative randomised clinical trial of influenza inactivated split vaccine Flu-M for immunisation of children aged 6 to 17 years (the reference agent — Ultrix vaccine) was conducted. Children aged 12 to 17 years inclusive (300 children) were studied at stage I, and children aged 6 to 12 years (300 children) at stage II. Volunteers of each age category were randomised 1:1 into 2 groups comparable in sex and age, one was vaccinated with Flu-M vaccine and the other with Ultrix vaccine. The follow-up, including various laboratory and clinical tests, lasted for 28 days from the time of vaccination.

Results. Both vaccines were well tolerated by children aged 12 to 17 years and by children aged 6 to 12 years. There were no severe or serious adverse events. By all criteria of immunogenicity evaluation, vaccine Flu-M was not inferior to the comparison vaccine Ultrix.

Conclusion. Influenza inactivated split Flu-M vaccine produced by SPbNIIVS is approved for use for specific prophylaxis of influenza in children aged 6 to 17 years in the Russian Federation, the Republic of Belarus, Latin America and the Caribbean. The trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT 05317767).

Key words: tolerability, safety, immunogenicity, Flu-M and Ultrix vaccines, children 6 to 17 years of age.

Введение

Лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) является социальной, медицинской и экономической проблемой. Особое место в этиологии респираторных инфекций занимают вирусы гриппа, обладающие высоким пандемическим потенциалом [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при ежегодных сезонных эпидемиях гриппа заболевают до 10% взрослых и 20–30% детей, а смертность от гриппа и его осложнений составляет 250–500 тыс. человек ежегодно [2]. Дети школьного возраста (с 6 до 17 лет) являются контингентом, наиболее уязвимым по риску заболевания гриппом [3, 4]. Этому способствует большое количество контактов, стрессовые ситуации и другие факторы, ослабляющие иммунную защиту.

Наиболее эффективным способом профилактики гриппа и снижения риска развития тяжёлых осложнений у детей 6–17 лет является вакцинация [1, 5, 6]. Это положение отражено в приказе 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» [7], в котором выделена группа учащихся 1–11 классов. Для сезонной профилактики гриппа применяют инактивированные вакцины, которые содержат убитый вирус или его фрагменты. Приоритетом пользуются расщеплённые (синоним — сплит) и субъединичные вакцины как наименее реактогенные [2, 8]. Наличие в них наружных, а в случае сплит-вакцин и внутренних белков вакцинных штаммов вируса гриппа способствует формированию полноценного иммунитета и позволяет обеспечить эффективную эпидемиологическую защиту населения в случае появления новых вариантов вируса гриппа [9, 10, 11].

В 2018 г. была зарегистрирована гриппозная инактивированная расщеплённая вакцина «Флю-М», разработанная Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом вакцин и сывороток (СПбНИИВС). Клинические исследования на взрослых от 18 до 60 лет, а затем на детях в возрасте от 6 месяцев до 9 лет показали, что данная вакцина характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью [12–14]. В данной статье представлены результаты изучения прививочных свойств вакцины «Флю-М» для детей в возрасте от 6 до 17 лет в сравнении с гриппозной сплит-вакциной «Ультрикс».

Материалы и методы исследования

Данное клиническое исследование с участием детей в возрасте от 6 до 17 лет включительно выполнено в 2020 г. в соответствии с протоколом № ФЛЮ-III-Д-07/19, версия 2.0 от 18.11.2019 г. в 2 клинических центрах: в Перми — в городской детской клинической поликлинике (ГДКП) № 5 и в Санкт-Петербурге — в ООО «Медицинские технологии».

Дизайн исследования — двойное слепое сравнительное рандомизированное исследование переносимости, безопасности и иммуногенности вакцины «Флю-М» (вакцина гриппозная инактивированная расщепленная) в сравнении с вакциной «Ультрикс», фаза IIIb.

Исследуемый иммунобиологический препарат «Флю-М» представляет собой гриппозную инактивированную вакцину без консерванта. МНН: вакцина для профилактики гриппа (инактивированная). В 1 дозе (0,5 мл) содержатся по 15 мкг гемагглютинина штаммов вируса гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и вируса гриппа типа В, культивированных на куриных эмбрионах. Штаммовый состав вакцины обновляется в соответствии с рекомендациями ВОЗ на текущий эпидемический сезон. Производитель: СПбНИИВС. Номер серии исследуемого препарата: 31-1219, срок годности до декабря 2020 г.

Препаратом сравнения явилась вакцина гриппозная инактивированная расщепленная «Ультрикс» производства ООО «ФОРТ», Россия, не содержащая консервант, аналогичная по составу исследуемому препарату. Вакцина «Ультрикс» разрешена в РФ с 2008 г. для взрослых, применение для детей с 6 месяцев одобрено с 2019 г. [15]. Номер серии исследуемого препарата: 030619, срок годности до июня 2020 г.

На проведение данного клинического исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 733 от 24.12.2019 г.). Работа проведена в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза № 79 от 03.11.2016 г. и этическими принципами Хельсинкской декларации.

Критерии включения в исследование добровольцев в возрасте от 12 лет 0 месяцев 0 дней до 17 лет 11 месяцев 30 дней (в дальнейшем — от 12 до 17 лет): здоровые дети обоего пола этого возраста; наличие письменного и датированного информированного согласия добровольца (дети в возрасте от 14 до 17 лет) и одного из родителей на участие в исследовании, если доброволец живет половой жизнью — применение эффективных методов контрацепции в течение 30 дней, предшествующих вакцинации, и согласие продолжать применение

ние данных методов контрацепции во время исследования и в течение 2 месяцев после вакцинации; для девушек с *menstris* в анамнезе — отрицательные результаты теста на беременность.

Критерии включения для детей в возрасте от 6 лет 0 месяцев 0 дней до 11 лет 11 месяцев 30 дней (в дальнейшем — от 6 до 11 лет): здоровые дети обо-его пола этого возраста, наличие письменного и датированного информированного согласия одно-го из родителей на участие в исследовании.

Добровольцам требовалось заполнять дневник самонаблюдения (за детей от 6 до 11 лет заполняли родители) и своевременно приходить на контрольные визиты.

Основные критерии не включения в исследование: наличие в анамнезе перенесенного заболевания гриппом или проведенная ранее вакцинация от гриппа в течение 6 месяцев до начала исследования; вакцинация любой вакциной менее чем за 30 дней до участия в исследовании, серьезная поствакцинальная реакция на предыдущую вакцинацию; аллергические реакции на компоненты вакцин в анамнезе; заболевание кроветворной системы в анамнезе, онкологические заболевания; носительство ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В и С в анамнезе, в том числе и у родителей; хронические заболевания в стадии обострения; для детей старшей возрастной группы — курение, употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем в анамнезе и др. (всего около 20 критериев не включения, касающихся в том числе физи-

ческого и психического здоровья родителей). Исследование проводилось в 2 этапа с участием детей двух возрастных групп: от 12 до 17 лет (I этап) и от 6 до 11 лет (II этап). Дизайн исследования схематически представлен на рисунке.

На I этапе по результатам клинико-лабораторного скрининга для участия в исследовании были отобраны 300 детей в возрасте от 12 до 17 лет, которые были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1. Дети группы 1 (группа наблюдения, N=150) были привиты вакциной «Флю-М» однократно внутримышечно в дозе 0,5 мл; дети группы 2 (группа сравнения, N=150) были аналогичным образом привиты вакциной «Ультрикс».

По результатам оценки переносимости и безопасности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ультрикс» в первые 7 суток после вакцинации добровольцев на I этапе было составлено «Заключение по оценке переносимости и безопасности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ультрикс» при участии детей в возрасте от 12 до 17 лет» и подано в Минздрав России и в локальные этические комитеты вместе с уведомлением о продолжении исследования у детей в возрасте от 6 до 11 лет.

Основным критерием перехода ко II этапу было различие в частоте нежелательных явлений (НЯ), связь с приемом препарата которых классифицирована как определенная или вероятная между группами I этапа в пользу препарата сравнения не более 25%. Иными словами, верхняя граница дву-

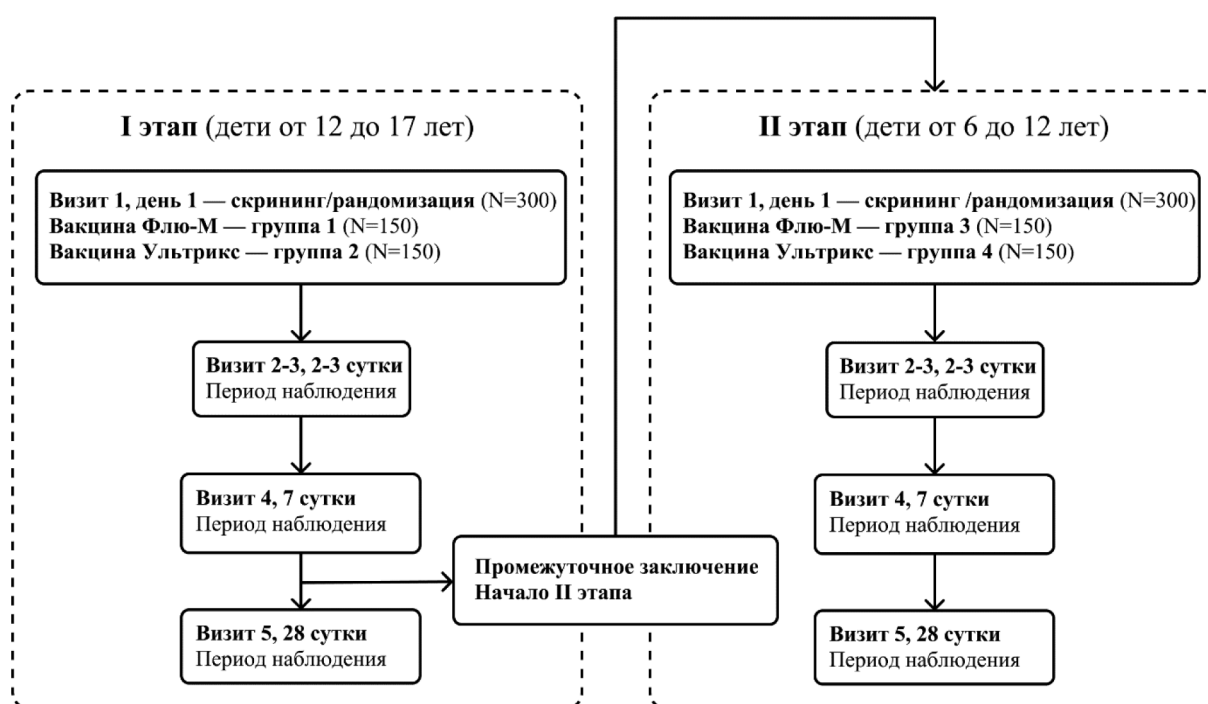


Рис. Графическая схема дизайна исследования

стороннего 95% доверительного интервала (ДИ) разности между частотой НЯ в группах «Флю-М» и «Ультрикс» не должна была превышать границу в 25%. 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 на II этапе.

Переносимость и безопасность вакцины «Флю-М» на обоих этапах КИ оценивали по частоте развития нежелательных явлений (местных и системных реакций) и степени их выраженности, результатам оценки показателей жизненно важных функций, результатам физикального обследования и неврологического осмотра, показателям клинического и биохимического анализов крови, общего IgE, результатам общего анализа мочи.

Местные реакции оценивали по величине участка гиперемии, отека и болезненности в месте введения препарата, системные реакции — по степени повышения температуры тела и выраженности других симптомов (повышенной утомляемости, головной боли, головокружения, артралгии, миалгии, боли в животе и др.).

Оценка выраженности поствакцинальных местных и системных реакций проводилась по следующим критериям: слабая степень выраженности реакции — гиперемия диаметром до 50 мм или инфильтрат диаметром до 25 мм, наличие слабовыраженных симптомов системных реакций, гипертермия от 37,0 до 37,5°C соответственно; средняя степень выраженности — гиперемия диаметром более 50 мм или инфильтрат диаметром 26 — 50 мм, симптомы системных реакций, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность, гипертермия от 37,6 до 38,5°C; сильная реакция — инфильтрат более 50 мм в диаметре, симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности, температура более 38,6°C.

Активное наблюдение в течение первых 2 дней после вакцинации проводили в условиях поликлиники на визитах добровольцев. На 3-й день после вакцинации добровольцы или родители (на II этапе) получали дневник самонаблюдения, в который вносили данные об общем состоянии, температуре тела, наличии поствакцинальных реакций, осложнений и нежелательных явлений.

На 7-й день после вакцинации добровольцы или родители посещали клинику, где внесенные в дневники данные анализировали специалисты. Самонаблюдение с ежедневной регистрацией оценки состояния здоровья в дневниках продолжалось по 28-й день.

Безопасность вакцины оценивали по результатам физикального и неврологического осмотра,

показателям общего и биохимического анализов крови, анализа мочи, в динамике перед вакцинацией и на 3-й и 28-е сутки после введения вакцины. Содержание общего IgE определяли перед вакцинацией и на 28-е сутки после введения вакцины.

В качестве описательных характеристик клинических и лабораторных показателей приводились средние величины, стандартные отклонения, квартили, минимальные и максимальные величины, а также частоты и размеры выборки в зависимости от характера данных. В связи с различными нормальными значениями в исследовательских центрах для межгрупповых сравнений лабораторных показателей применялись двухфакторный дисперсионный анализ с фиксированным фактором «Препарат» и случайным фактором «Исследовательский центр». Для остальных количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента, а для показателей с распределением, значительно отклоняющимся от нормального, применялся критерий Манна — Уитни.

Для анализа количественных показателей в динамике использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями. Показатели с распределением, значительно отклоняющимся от нормального, анализировались с помощью анализа Фридмана. Для оценки вида распределения применялся графический метод. Частотный анализ проводился с помощью критерия χ^2 . Для анализа динамики дихотомических признаков использовался критерий Кохрена.

Вывод о сопоставимости сравниваемых вакцин по показателям безопасности и переносимости сделан на допущении, что верхняя граница двустороннего 95% ДИ разности между частотой НЯ в группах «Флю-М» и «Ультрикс»® не должна превышать границу в 25%. Этот же принцип применялся при сравнительной оценке частот клинически значимых отклонений в показателях физикального осмотра, лабораторных анализов, неврологического статуса после применения обеих вакцин.

Иммуногенность (эффективность) вакцины определяли по результатам титрования антител в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) к подтипам вирусов гриппа А(H1N1), А(H3N2) и В в сыворотках крови привитых. При этом анализировали уровень средней геометрической титра антител (СГТ), уровень сероконверсии, уровень серопротекции и показатель фактора сероконверсии.

Уровнем серопротекции считали долю субъектов, у которых образовался защитный титр антител не менее 1:40 после вакцинации; уровень сероконверсии определяли как долю субъектов с титром антител до вакцинации < 1:10 и титром антител после вакцинации > 1:40 или с титром РТГА

до вакцинации $>1:10$ и минимум 4-кратным его увеличением после вакцинации в сравнении с исходным; фактор сероконверсии оценивали как кратность прироста титра антител по сравнению с исходным уровнем. Сравнительная оценка иммуногенности вакцин проводилась на 28-е сутки после вакцинации.

Степень сопоставимости иммуногенной активности «Флю-М» и вакцины «Ультрикс» оценивалась на основе 95% двусторонних ДИ по соотношению средних геометрических титров антител после вакцинации в сравниваемых группах добровольцев ко всем подтипам вируса гриппа. Верхняя граница двустороннего 95% ДИ отношения средних геометрических титров антител после вакцинации (вакцина сравнения СГТ / исследуемая вакцина СГТ) не должна была превышать 1,5 для каждого совпадающего подтипа вируса гриппа.

Постановка РТГА выполнялась в соответствии с МУ 3.3.2.1758-03 [16].

Для доказательства иммунологической эффективности исследуемой вакцины рассчитывались 95% ДИ для показателей серопротекции и сероконверсии с условием, что нижняя граница указанного интервала для уровня серопротекции должна быть $\geq 70\%$, для уровня сероконверсии — $\geq 40\%$ [17].

В качестве основной гипотезы исследования для 3 штаммов вируса гриппа проверялась гипотеза о наименьшей эффективности вакцины «Флю-М» по сравнению с вакциной «Ультрикс» по показателю отношения средних геометрических титров антител в следующей формулировке: верхняя граница двустороннего 95% ДИ отношения средних геометрических титров антител после вакцинации не должна превышать 1,5 для каждого совпадающего подтипа вируса гриппа. Для данного анализа была введена поправка на исходный уровень титров антител. Значение титров после вакцинации было

скорректировано на основе обобщенной линейной модели (GLM), в которой значение исходного титра использовалось в качестве ковариаты, а тип вакцины в качестве фактора модели, т.е. рассчитывались скорректированные СГТ. Данная модель применялась к логарифмированным данным и полученные результаты потенцировались. Для проверки гипотезы наименьшей эффективности критический уровень значимости составлял 2,5%. Во всех остальных тестах использовался уровень значимости 5%.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics версии 21 и программной среды вычислений R.

Результаты исследования

Оценка безопасности и переносимости вакцины «Флю-М». За весь период поствакцинального наблюдения за детьми обеих возрастных групп у некоторых привитых были реакции в виде гиперемии, боли, уплотнения, отека в месте введения препарата и повышения температуры тела. У части детей отмечалось более одной реакции (табл 1).

Все зарегистрированные НЯ имели легкую степень тяжести, за исключением НЯ в виде повышения температуры тела средней степени тяжести у 2 детей младшей возрастной группы. Во всех случаях связь местных реакций в месте введения вакцины и повышение температуры у детей младшей возрастной группы была расценена врачом-исследователем как определенная. НЯ в виде желудочно-кишечных нарушений, нарушений со стороны нервной системы, инфекции и инвазии у детей младшей возрастной группы были расценены как не связанные с вакцинацией. Нежелательные явления, особенно реакции в месте введения, развивались в основном в течение первых 3 дней по-

Таблица 1

Нежелательные явления (НЯ) у вакцинированных детей в возрасте от 6 до 17 лет

Общие нарушения и реакции в месте введения вакцины	12 – 17 лет			6 – 11 лет		
	Группа 1. «Флю-М». N = 150, n (%) / E	Группа 2. «Ультрикс». N = 150, n (%) / E	Всего N = 300, n (%) / E	Группа 3. «Флю-М». N = 150, n (%) / E	Группа 4. «Ультрикс». N = 150, n (%) / E	Всего N = 300, n (%) / E
Реакции в месте введения вакцины	5 (3,3%) / 6	10 (6,7%) / 15	15 (5,0%) / 21	24 (16,0%) / 28	14 (9,3%) / 17	38 (12,7%) / 45
Повышение температуры тела	—	—	—	1 (0,7%) / 1	1 (0,7%) / 1	2 (0,7%) / 2
Желудочно-кишечные нарушения	—	—	—	1 (0,7%) / 2	—	1 (0,3%) / 2
Нарушения со стороны нервной системы	—	—	—	1 (0,7%) / 1	1 (0,3%) / 1	1 (0,7%) / 1
Инфекции и инвазии	—	—	—	1 (0,7%) / 1	1 (0,3%) / 1	1 (0,7%) / 1

Данные представлены в виде N, n, E, где N — количество добровольцев в группе; n — количество добровольцев с наличием НЯ; проценты рассчитаны как $100 \times (n/N)$; E — количество НЯ.

сле вакцинации и разрешались самостоятельно не позднее 2–3 суток. Большинству вакцинированных не понадобилась медикаментозная терапия для коррекции нежелательных явлений. В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, случаев смерти и случаев прекращения участия в исследовании по причине развития нежелательных явлений.

Расчет общего количества НЯ, а также клинически значимых отклонений в показателях физического осмотра, лабораторных анализов, неврологического статуса в группах «Флю-М» и «Ультрикс» показал, что верхняя граница двустороннего 95% ДИ разности этих показателей не превосходит установленные 25% в обеих возрастных группах. Таким образом, сравниваемые вакцины

«Флю-М» и «Ультрикс» по показателям безопасности и переносимости оказались вполне сопоставимы для обеих возрастных групп.

Оценка иммуногенности вакцины «Флю-М». Как показано ранее (см. рис.), на первом этапе оценивали иммуногенность сравниваемых вакцин при иммунизации детей старшей группы — от 12 до 17 лет. Среди вакцинированных подавляющая часть не имели исходных защитных титров антител к вакцинным штаммам вируса гриппа. Однако уже на 28-е сутки в сывороточных пробах, взятых после введения обеих вакцин, у большинства вакцинированных определяли прирост антител ко всем 3 штаммам вируса гриппа. Результаты оценки иммуногенности исследуемых вакцин даны в таблицах 2–4.

Таблица 2

Результаты оценки иммуногенности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ультрикс» у детей в возрасте от 12 до 17 лет

Подтип вируса	Препарат	nN	Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Средняя геометрическая титра		ФСК
			Абс.	% (95% ДИ)	Абс.	% (95% ДИ)	До V	Через 28 дней после V	
A (H1N1)	«Флю-М»	150	78	52 (44,1–59,8)	147	98 (94,3–99,3)	54,26	192,48	3,5
	«Ультрикс»	150	70	46,7 (38,9–54,6)	146	97,3 (93,3–99,0)	55,02	166,80	3,0
A (H3N2)	«Флю-М»	150	95	63,3 (55,4–70,6)	124	82,7 (75,8–87,91)	16,55	96,69	5,8
	«Ультрикс»	150	83	55,3 (47,3–63,1)	115	76,7 (69,3–82,7)	16,94	71,60	4,2
B	«Флю-М»	150	111	74 (66,4–80,4)	121	80,7 (73,6–86,2)	8,63	44,08	5,1
	«Ультрикс»	150	103	68,7 (60,9–75,5)	110	73,3 (65,7–79,8)	8,59	41,32	4,8

Данные представлены в виде N, V, ФСК, где N — количество добровольцев в группе; V — вакцинация; ФСК — фактор сероконверсии.

Таблица 3

Результаты оценки иммуногенности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ультрикс» у детей в возрасте от 6 до 11 лет

Подтип вируса	Препарат	N	Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Средняя геометрическая титра		ФСК
			Абс.	% (95% ДИ)	Абс.	% (95% ДИ)	До V	Через 28 дней после V	
A (H1N1)	«Флю-М»	150	144	96 (91,5–98,2)	150	100 (97,5–100)	16,47	112,10	6,8
	«Ультрикс»	150	137	91,3 (85,7–94,9)	146	97,3 (93,3–99,0)	16,25	117,40	7,2
A (H3N2)	«Флю-М»	150	145	96,7 (92,4–98,6)	150	100 (97,5–100)	12,54	114,19	9,1
	«Ультрикс»	150	138	92,0 (86,5–95,4)	145	96,7 (92,4–98,6)	10,97	85,35	7,8

Окончание таблицы 3

Подтип вируса	Препарат	N	Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Средняя геометрическая титра		ФСК
			Абс.	% (95% ДИ)	Абс.	% (95% ДИ)	До V	Через 28 дней после V	
B	«Флю-М»	150	116	77,3 (70,0 – 83,3)	116	77,3 (70,0 – 83,3)	5,80	30,04	5,2
	«Ультрикс»	150	66	44,0 (36,3 – 52,0)	67	44,7 (36,9 – 52,7)	5,41	14,61	2,7

Данные представлены в виде N, V, ФСК, где N – количество добровольцев в группе; V – вакцинация; ФСК – фактор сероконверсии.

Таблица 4

Сравнительная оценка вакцин «Флю-М» и «Ультрикс» по показателю СГТ

Подтип вируса	Препарат	Скорректированный уровень СГТ через 28 дней после V, с учетом поправки на начальный уровень		95% ДИ соотношения СГТ вакцина сравнения / СГТ исследуемая вакцина	
		12 – 17 лет	6 – 11 лет	12 – 17 лет	6 – 11 лет
A (H1N1)	«Флю-М»	192,94	111,97	0,70 – 1,06	0,91 – 1,22
	«Ультрикс»	166,34	117,54		
A (H3N2)	«Флю-М»	97,01	111,74	0,56 – 0,97	0,68 – 0,90
	«Ультрикс»	71,36	87,18		
B	«Флю-М»	44,05	28,92	0,82 – 1,08	0,43 – 0,64
	«Ультрикс»	41,33	15,17		

Для детской популяции отсутствуют специальные критерии иммуногенности гриппозных вакцин. Поэтому при итоговой оценке полученных результатов ориентировались на официально рекомендованные критерии эффективности для взрослых в возрасте 18 – 60 лет (уровень сероконверсии – $\geq 40\%$, уровень серопротекции – $\geq 70\%$, фактор сероконверсии – $\geq 2,5$) [17]. Все полученные показатели критериев оценки иммуногенности при вакцинации детей в возрасте от 12 до 17 лет (см. табл. 2) были выше этих нормативов, что свидетельствует о достаточной иммуногенности и сопоставимости по этому критерию обеих вакцин.

При иммунизации детей младшей возрастной группы (6 – 11 лет) получены сходные результаты по всем критериям оценки эффективности сравниваемых вакцин, что свидетельствует о достаточных и сопоставимых иммуногенных свойствах вакцин «Флю-М» и «Ультрикс» (см. табл. 3).

Проверена гипотеза о неменьшей эффективности вакцины «Флю-М» по сравнению с вакциной «Ультрикс» по показателю отношения СГТ для 3 подтипов вируса гриппа. Как видно, верхние границы ДИ для всех штаммов в обеих возрастных группах не превышают 1,5 (см. табл. 4). Таким образом, доказана неменьшая эффективность вакцины «Флю-М» по сравнению с вакциной «Ультрикс» по СГТ для подтипов A(H1N1), A(H3N2) и B.

В целом, анализ уровней антител на 28-е сутки после вакцинации свидетельствует о выраженной активации иммунной системы в обеих возрастных группах вакцинированных. Показатели иммуногенности изучаемой вакцины «Флю-М» не уступают таковым у зарегистрированной в РФ на момент исследования вакцине сравнения «Ультрикс».

Заключение

В 2020 г. в два этапа проведено многоцентровое двойное слепое сравнительное рандомизированное клиническое исследование переносимости, безопасности и иммуногенности гриппозной инактивированной расщепленной вакциной «Флю-М» (фаза IIIb) в сравнении с инактивированной расщепленной вакциной «Ультрикс» при иммунизации детей в возрасте от 6 до 17 лет. Результаты исследования убедительно показали, что препарат «Флю-М» производства СПбНИИВС характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью. По всем изученным показателям он не уступает вакцине сравнения «Ультрикс», что позволяет сделать вывод о его полном соответствии международным требованиям к гриппозным вакцинам [8]. Представленные выше результаты клинического исследования позволили рекомендовать вакцину «Флю-М» для применения на территории РФ с целью профилактики гриппа у детей в возрасте от 6 до 17 лет. Данная вакцина за-

регистрирована и успешно применяется в последние годы также в Республике Беларусь, в странах Латинской Америки и Карибского бассейна.

Литература

1. Брико, Н.И. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы / Н.И. Брико [и др.] // *Лечащий врач*. — 2019. — № 12. — С. 53–58.
2. Понежева, Ж.Б. Грипп и иммунопрофилактика / Ж.Б. Понежева, А.Н. Купченко // *Инфекционные болезни*. — 2016. — Т. 14, № 4. — С. 71–79.
3. Таточенко, В.К. Рекомендации по профилактике и контролю гриппа у детей на 2019/2020 г.: позиция Американской академии педиатрии / В.К. Таточенко // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18, № 4. — С. 302–304.
4. Бузицкая, Ж.В. Оценка гуморального иммунного ответа у детей при иммунизации разными типами инактивированных гриппозных вакцин в сезон 2019–2020 года / Ж.В. Бузицкая [и др.] // *Медицинская иммунология*. — 2019. — Т. 25, № 4. — С. 751–758.
5. Шахтактинская, Ф.Ч. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гриппа / Ф.Ч. Шахтактинская [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20, № 4. — С. 333–337.
6. Костинов, М.П. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после её завершения: пособие для врачей / М.П. Костинов; под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — М.: Группа МДВ, 2020. — 32 с.
7. 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 г. № 66435).
8. Токин, И.И. Особенности вакцинации от гриппа в сезоне 2022-2023 / И.И. Токин, Р.Г. Яппаров, Д.А. Лиознов // *Терапия*. — 2022. — Т. 8, № 9. — С. 139–144.
9. Булгакова, В.А. Вакцинация против гриппа у детей — как обстоят дела в текущем сезоне / В.А. Булгакова [и др.] // *Лечащий врач*. — 2020. — № 5. — С. 55–61.
10. Лиознов, Д.А. Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырёхвалентной инактивированной субъединичной / Д.А. Лиознов [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17, № 3. — С. 23–27.
11. Остерхаус, А.М. Актуальность четырехвалентных гриппозных вакцин. Мировой опыт. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — № 17 (4). — С. 76–83.
12. Фельдблюм, И.В. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной расщепленной вакцины «ФЛЮ-М» при иммунизации взрослых в возрасте 18–60 лет / И.В. Фельдблюм [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17, № 1. — С. 20–24.
13. Фельдблюм, И.В. Реактогенность, безопасность и иммуногенность отечественной гриппозной инактивированной расщепленной вакцины «ФЛЮ-М» при иммунизации взрослых 18–60 лет / И.В. Фельдблюм [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2018. — № 5. — С. 31–37.
14. Королюк, А.М. Клиническое исследование переносимости, безопасности и иммуногенности отечественной гриппозной сплит-вакцины «ФЛЮ-М» у детей в возрасте от 6 месяцев до 9 лет / А.М. Королюк [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2023. — Т. 15, № 3. — С. 67–76.
15. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fe89d09a-8d9b-45fa-bb82-740a81904a6d

16. МУ 3.3.2.1758-03. 3.3.2. «Медицинские иммунобиологические препараты. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа. Методические указания» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28.09.2003 г.)

17. Concept paper on the need of revision of the Note for Guidance: Harmonisation of requirements for equine influenza vaccines Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf

References

1. Briko N.I., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Polezhaeva N.A., Saltykova T.S. // *Lechaschi Vrach.* 2019; 12: 53-58 (in Russian).
2. Ponezheva Zh.B., Kupchenko A.N. // *Infekcionnye bolezni*. 2016; 14, 4:71-79 (in Russian).
3. Tatochenko V.K. // *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2019; 18, 4: 302-304 (in Russian).
4. Buzitskaya Zh.V., Popov A.B., Romanovskaya-Romanenko E.A., Sergeeva M.V., Varyushina E.A., Erofeeva M.K., Stukova M.A., Lioznov D.A. // *Medicinskaya immunologiya*. 2023; 25, 4: 751-758 (in Russian).
5. Shakhtakhtinskaya F.C., Namazova-Baranova L.S., Fedosenko M.V., Kaliuzhnaia T.A. // *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2021; 20, 4:333-337 (in Russian).
6. 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).*
7. Prikaz Ministerstva zdoravooxraneniya Rossijskoj Federacii ot 06.12.21 № 1122n (in Russian).
8. Tokin I.I., Yapparov R.G., Lioznov D.A. // *Terapiya*. 2022; 8, 9: 130-144 (in Russian).
9. Bulgakova V.A., Celimzaynova L.R., Privalova T.E., Yusupova D.A. // *Lechaschi Vrach*. 2022; 25, 10: 59-61 (in Russian).
10. Lioznov D.A., Kharit S.M., Erofeeva M.K., Zubkova T.G., Gorchakova O.V., Nikolaenko S.L. // *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2018; 17, 3: 23-27 (in Russian).
11. Osterhaus A.M. // *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2018; 17, 4: 76-82 (in Russian).
12. Feldblum I.V., Novgorodova S.D., Ignatev G.M., Golodnova S.O., Truhin V.P., Melnikov S.Ya. // *Epidemiologiya, vakcinoprofilaktika* 2018; 17, 1: 20-24 (in Russian).
13. Feldblum I.V., Subbotina K.A., Novgorodova S.D., Ignatev 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 immunologii*. 2018, 5: 31-37 (in Russian).
14. Korolyuk A.M., Zazimko L.A., Kraeva V.N., Koromzin Yu. A., Ruzanova E.A., Ekimov A.A., Savina N.N., Ryskova E.V., Truhin V.P. // *Zhurnal infektologii*. 2023, 15, 3: 67-76 (in Russian).
15. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fe89d09a-8d9b-45fa-bb82-740a81904a6d (in Russian).
16. МУ 3.3.2.1758-03. 3.3.2. «Meditsinskie immunobiologicheskie preparaty. Metody opredeleniya pokazateley kachestva immunobiologicheskikh preparatov dlya profilaktiki i diagnostiki grippa. Metodicheskie ukazaniya» (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 28.09.2003) (in Russian).
17. Concept paper on the need of revision of the Note for Guidance: Harmonisation of requirements for equine influenza vaccines Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf

Авторский коллектив:

Королук 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

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

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

Коромзин Юлиан Александрович — начальник отдела обеспечения качества в исследованиях и разработке Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.б.н.; тел.: +7-952-241-13-26, 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

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

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