

В.В. Романенко¹, Л.С. Намазова-Баранова², А.А. Котова³, К.Е. Эфендиева²,
А.А. Рулева⁴, Е.А. Хаит⁵, О.А. Перминова⁶, Т.А. Пак⁷, С.Г. Лазарева⁸, Л.В. Алешина⁹, Д.А. Супрун¹⁰,
А.Н. Галустьян¹¹, О.А. Рычкова¹², Т.А. Романова¹³, А.И. Аминова¹⁴, Г.В. Дулова¹⁵

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Детская городская поликлиника № 45 Невского района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Детская городская поликлиника № 5, Пермь, Российская Федерация

⁷ ООО «ПитерКлиника», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ООО «Энергия здоровья», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ООО «Центр ДНК-исследований», Саратов, Российская Федерация

¹⁰ Городская поликлиника № 106, Детское поликлиническое отделение № 37, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

¹³ Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой, Самара, Российская Федерация

¹⁴ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Российская Федерация

¹⁵ ООО «Клиника УЗИ 4Д», Пятигорск, Российская Федерация

Результаты клинического исследования гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной адьювантной вакцины Гриппол Квадривалент у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (включительно)

Автор, ответственный за переписку:

Котова Алина Алексеевна, врач-эпидемиолог отдела эпидемиологических экспертиз ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»

Адрес: 620078, Екатеринбург, пер. Отдельный, д. 3, тел.: + 7 (343) 362-87-00 (доб. 1423); **e-mail:** Kotova_AA@66.rospotrebnadzor.ru

В статье приведены результаты клинического исследования по применению вакцины Гриппол Квадривалент (вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адьювантная) у детей от 6 мес до 5 лет. Вакцина продемонстрировала меньшую эффективность в сравнении с вакциной Гриппол плюс (вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная). По всем оцениваемым показателям иммунологической эффективности в отношении совпадающих штаммов вируса гриппа были получены сопоставимые результаты, при этом для дополнительного штамма В (ямагатская линия) отмечалась статистически достоверная разница к нарастанию иммунного ответа в группе Гриппол Квадривалент. Результаты оценки реактогенности и частоты системных нежелательных явлений свидетельствовали о благоприятном и сопоставимом профиле безопасности вакцин Гриппол Квадривалент и Гриппол плюс у детей от 6 мес до 5 лет. Полученные данные позволили сделать заключение о меньшей иммунологической эффективности вакцины Гриппол Квадривалент по сравнению с вакциной Гриппол плюс, а также о сопоставимом профиле безопасности и реактогенности. По результатам исследования 04.08.2023 Минздравом России внесены изменения в «Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата»: Гриппол Квадривалент показан детям с 6-месячного возраста.

Ключевые слова: грипп, дети, вакцинация, вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адьювантная, Гриппол Квадривалент

Для цитирования: Романенко В.В., Намазова-Баранова Л.С., Котова А.А., Эфендиева К.Е., Рулева А.А., Хаит Е.А., Перминова О.А., Пак Т.А., Лазарева С.Г., Алешина Л.В., Супрун Д.А., Галустьян А.Н., Рычкова О.А., Романова Т.А., Аминова А.И., Дулова Г.В. Результаты клинического исследования гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной адьювантной вакцины Гриппол Квадривалент у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (включительно). *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(3):213–225. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2743>

Вирус гриппа может вызывать тяжелое и опасное для жизни заболевание у детей, на долю которого ежегодно, по оценкам экспертов, приходится около 870 000 госпитализаций и 34 800 случаев смерти среди детей в возрасте младше 5 лет. В 2012 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала странам рассматривать детей в возрасте от 6 до 59 мес в качестве группы риска для вакцинации против гриппа. С 2010 г. Консультативный комитет США по практике иммунизации (ACIP) рекомендует ежегодную вакцинацию для всех детей в возрасте старше 6 мес. Дети являются важными переносчиками гриппа в обществе, потому что они находятся в тесном контакте друг с другом в школах и детских учреждениях, а также со взрослыми и пожилыми людьми, часто имеют плохие гигиенические привычки и ограниченный ранее сформированный иммунитет, а кроме того, выделяют вирусы в высоких титрах. Вакцинация признана основополагающим компонентом профилактики гриппа и борьбы с ним [1–3].

Вирусы гриппа являются РНК-содержащими ортомиксовирусами и классифицируются на типы А, В и С. Большинство сезонных эпидемий гриппа у людей вызваны штаммами типа А, тогда как штаммы В наиболее часто встречаются у детей, а также становятся причиной эпидемий каждые 2–4 года [4, 5]. Вирусные частицы гриппа обладают двумя поверхностными гликопротеиновыми антигенами — гемагглютинином (Н), участвующим в адгезии частиц на слизистой оболочке, и нейраминидазой (N), способствующей высвобождению вновь синтезированных вирусных частиц из клетки. В зависимости от набора поверхностных антигенов вирус типа А, в отличие от вируса типа В, подразделяется на подтипы. В процессе мутаций генов, кодирующих эти антигены, происходит частое изменение антигенного набора вирусов обоих типов, приводя к «антигенному сдвигу», что, в свою очередь, влечет ежегодные вспышки заболеваемости и эпидемии гриппа [6].

В 1980-х гг. вирус гриппа типа В разделился на две генетические линии — Ямагата и Виктория, и начиная

Viktor V. Romanenko¹, Leyla S. Namazova-Baranova², Alina A. Kotova³, Kamilla E. Efendieva², Anna A. Ruleva⁴, Ekaterina A. Khait⁵, Olga A. Perminova⁶, Tatiana E. Pak⁷, Svetlana G. Lazareva⁸, Liubov V. Aleshina⁹, Dmitriy A. Suprun¹⁰, Anna N. Galustyan¹¹, Olga A. Rychkova¹², Tatiana A. Romanova¹³, Alfia I. Aminova¹⁴, Galina V. Dulova¹⁵

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ The Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Children's city outpatients clinic № 45 of the Nevsky district, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Children's city outpatients clinic № 5, Perm, Russian Federation

⁷ LLC "PiterKlinika", Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ LLC "Energiia zdorovia", Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ LLC "Tsentri DNK-issledovaniy", Saratov, Russian Federation

¹⁰ Municipal Polyclinic № 106, Children's polyclinic department № 37, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ LLC "Meditsinskie tekhnologii", Saint Petersburg, Russian Federation

¹² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

¹³ N.N. Ivanova Samara Regional Children's Clinical Hospital, Samara, Russian Federation

¹⁴ G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital № 9, Moscow, Russian Federation

¹⁵ LLC "Klinika UZI 4D", Pyatigorsk, Russian Federation

Results of a clinical study of the influenza tetravalent inactivated subunit adjuvant vaccine Grippol Quadrivalent in children aged 6 months to 5 years (inclusive)

The article presents the results of a clinical investigation on the administration of the Grippol Quadrivalent vaccine (influenza tetravalent inactivated subunit adjuvant vaccine) in children from 6 months to 5 years old. The vaccine has demonstrated no less effectiveness in comparison with the Grippol plus vaccine (influenza trivalent inactivated polymer-subunit vaccine). Comparable results were obtained for all evaluated indicators of immunological efficacy against matching strains of the influenza virus, while for additional strain B (Yamagata line) there was a statistically significant difference in the increase in the immune response in the Grippol Quadrivalent group. The results of the assessment of the reactogenicity and frequency of systemic adverse events indicated a favorable and comparable safety profile of the vaccines Grippol Quadrivalent and Grippol plus in children from 6 months to 5 years old. The data obtained allowed us to conclude that the immunological efficacy of the Grippol Quadrivalent vaccine is no less when compared to the Grippol plus vaccine, as well as a comparable safety and reactogenicity profile. According to the results of the clinical investigation, on 08/04/2023, the Ministry of Health of the Russian Federation amended the "Instructions for the medical use of the drug": Grippol Quadrivalent is indicated for children from the age of 6 months.

Key words: influenza virus infection, vaccination, influenza tetravalent inactivated subunit adjuvant vaccine, Grippol Quadrivalent

For citation: Romanenko Viktor V., Namazova-Baranova Leyla S., Kotova Alina A., Efendieva Kamilla E., Ruleva Anna A., Khait Ekaterina A., Perminova Olga A., Pak Tatiana E., Lazareva Svetlana G., Aleshina Liubov V., Suprun Dmitriy A., Galustyan Anna N., Rychkova Olga A., Romanova Tatiana A., Aminova Alfia I., Dulova Galina V. Results of a clinical study of the influenza tetravalent inactivated subunit adjuvant vaccine Grippol Quadrivalent in children aged 6 months to 5 years (inclusive). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):213–225. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2743>

с 2001 г. эти штаммы циркулируют попеременно или совместно. Это значительно затрудняет предсказание преобладающей линии вируса типа В в предстоящем сезоне [7]. ВОЗ совместно с организациями общественного здоровья разных стран продолжала рекомендовать трехвалентные гриппозные вакцины, содержащие только один штамм типа В, который не всегда совпадал с сезонным вариантом. Также в ряде случаев регистрировалась циркуляция сразу двух вариантов штаммов гриппа типа В. В такие эпидемиологические сезоны из-за низкой перекрестной реактивности между штаммами В наблюдалось снижение эффективности вакцинации. Подобные наблюдения были получены в США в период 1999–2000 гг. и 2012–2013 гг., когда вакцинный штамм В не обеспечил полноценной защиты в половине эпидемиологических сезонов [5, 8, 9].

В Европе частота подтвержденных случаев гриппа В в период с 1992–1993 гг. по 2006–2007 гг. в разные сезоны достигала 82% (Нидерланды) [10]. В Финляндии частота подтвержденных случаев гриппа В за период 1980–1999 гг. достигала 20% и включала преимущественно детей младше 17 лет. В 2018 г. среди детей в возрасте до 5 лет в мире было зарегистрировано 109,5 млн случаев гриппа, 870 000 госпитализаций, связанных с вирусом гриппа (543 000 – 1 415 000), 15 300 случаев смерти в стационаре (5800 – 43 800) и до 34 800 (13 200 – 97 200) случаев смерти. На вирус гриппа приходится 7% случаев острых инфекций нижних дыхательных путей, 5% госпитализаций и 4% смертей у детей в возрасте до 5 лет [11, 12].

Начиная с сезона 2013–2014 гг. ВОЗ было рекомендовано вводить в состав вакцины четвертый компонент — штамм В альтернативной линии (В/Yamagata lineage) для стран северного полушария. Впервые четырехвалентная вакцина была одобрена к применению в Европе в 2013 г. В настоящее время четырехвалентные инактивированные вакцины представлены на рынках Европы, США, Канады, Австралии и других стран мира (Флюарикс Тетра, Флузон Квадривалент, ФлуКвадри, Аfluриа Квад, Флулавал Квадривалент), в том числе многие из них одобрены для применения у детей в возрасте 6 мес и старше (Флузон Квадривалент, Флулавал Квадривалент, ФлуКвадри Джуниор и др.) [13, 14].

Ежегодная глобальная вакцинация детей в возрасте от 6 мес и старше рекомендована Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC USA) с 2010 г. Правила иммунизации детей четырехвалентными вакцинами, а также их рекомендуемый состав изложены в рекомендациях ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, США) [13].

В настоящее время в России утверждена Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29.03.2021 № 774-р) с планом перехода на использование четырехвалентных вакцин для профилактики гриппа. На данный момент на территории страны зарегистрированы несколько отечественных четырехвалентных вакцин против гриппа. В 2018 г. первой зарегистрированной в Российской Федерации квадριвалентной вакциной против гриппа была инактивированная субъединичная адъювантная вакцина Гриппол Квадривалент (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) [15–17].

Вакцина прошла полный спектр доклинических исследований. Также выполнено три клинических исследования вакцины: изучение безопасности и переносимости вакцины у здоровых взрослых добровольцев (фаза I),

изучение иммуногенности, эффективности и дальнейшая оценка безопасности у взрослых (фаза II–III) и изучение иммуногенности, реактогенности и безопасности вакцины у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет (фаза III). Результаты проведенных исследований показали, что вакцина хорошо переносится и обладает достаточной иммуногенностью в отношении всех 4 штаммов вируса гриппа у взрослых и детей с 6 лет.

Высокий профиль безопасности и иммуногенности противогриппозной субъединичной вакцины с адъювантом азоксимера бромидом был также подтвержден на основании проведенного метаанализа в 2022 г., в котором авторы отмечают, что вакцина так же эффективно индуцирует иммунный ответ, как и безадъювантные вакцины, содержащие по 15 мкг гемагглютинаина на каждый штамм вируса гриппа, показывает более низкую местную реактогенность по сравнению со сплит- и субъединичными безадъювантными вакцинами, является хорошим выбором как во время пандемии, так и в целом для вакцинации против сезонного гриппа [18].

В настоящей статье приводятся результаты клинического исследования по изучению иммуногенности, реактогенности и безопасности вакцины Гриппол Квадривалент у детей более раннего возраста — от 6 мес до 5 лет (включительно) [19].

Цель исследования

Целью данного исследования является сравнительная оценка эффективности, реактогенности и безопасности гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной адъювантной вакцины у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет (включительно).

Задачи и конечные точки исследования представлены в табл. 1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах проведено в период с 21.09.2022 по 16.06.2023 в 14 исследовательских центрах Российской Федерации. Центральная лаборатория по оценке иммуногенности — ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Данное исследование проводилось в двойном слепом дизайне. Исследуемые вакцины были внешне неотличимы друг от друга и упакованы одинаково. Маркировка препаратов была осуществлена таким образом, чтобы слепой метод не был нарушен. Кроме того, анализ образцов сыворотки крови для оценки иммуногенности проводился с сохранением маскирования. Образцы сыворотки крови маркировали идентификационными номерами участников исследования, сотрудники центральной лаборатории, выполняющие анализ, не имели доступа к группе вакцинации участников.

Исследуемая вакцина — Гриппол Квадривалент (вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная, раствор для внутримышечного и подкожного введения, 0,5 мл/доза, производства ООО «НПО Петровакс Фарм») содержит по 5 мкг антигенов четырех штаммов вируса гриппа: А (H1N1), А (H3N2) и двух штаммов типа В (Ямагата и Виктория), а также иммуноадъювант Полиоксидоний 500 мкг (азоксимера бромид). Вакцина сравнения — Гриппол плюс (вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная, суспензия для внутримышечного и подкожного введения, 0,5 мл/доза, производства

Таблица 1. Задачи и конечные точки исследования**Table 1.** Study objectives and endpoints

Задачи	Конечные точки
Первичные	
Доказать неменьшую иммуногенность вакцины Гриппол Квадривалент по сравнению с вакциной Гриппол плюс у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет (включительно) по трем совпадающим штаммам сравниваемых вакцин	Доля вакцинированных с сероконверсией в парных сыворотках реакции торможения гемагглютинации (РТГА), полученных до и после вакцинации. Сероконверсия определялась как: а) повышение титра антител к штаммам вируса гриппа до $\geq 1 : 40$ (при исходном титре антител $< 1 : 10$) или б) повышение титра антител в 4 и более раза по сравнению с исходным титром (при исходном титре антител $\geq 1 : 10$) в парных сыворотках РТГА после вакцинации. Исходным титром антител считались титры антител к антигенам вируса гриппа в РТГА, полученные на скрининге. Титрами после вакцинации считались результаты, полученные в день 25 ± 3 после однократного введения вакцины детям от 36 мес до 5 лет или введения второй дозы вакцины детям от 6 до 35 мес
Вторичные	
Сравнить иммуногенность вакцины Гриппол Квадривалент с вакциной Гриппол плюс у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет (включительно) по трем совпадающим штаммам сравниваемых вакцин	Средние геометрические титра антител (СГТА) после вакцинации
Оценить иммуногенность вакцины Гриппол Квадривалент и вакцины Гриппол плюс	Доля вакцинированных с сероконверсией и СГТА к 4-му дополнительному штамму сравниваемых вакцин. Кратность прироста СГТА к 4 штаммам вируса гриппа в парных сыворотках РТГА после вакцинации по отношению к исходным значениям титров антител. Серопротекция — доля (%) вакцинированных с титром антител $\geq 1 : 40$ к 4 штаммам вируса гриппа в парных сыворотках РТГА после вакцинации
Оценить эффективность вакцины Гриппол Квадривалент и вакцины Гриппол плюс в отношении заболеваемости гриппом и ОРВИ	Частота заболеваемости гриппом и ОРВИ (месяц 1 – месяц 6 после вакцинации). Тяжесть и длительность зарегистрированных случаев гриппа и ОРВИ, наличие осложнений
Оценка безопасности	
Оценить реактогенность вакцины Гриппол Квадривалент и вакцины Гриппол плюс	Частота и характер общих и местных поствакцинальных реакций (7-дневный период наблюдения после введения вакцины)
Оценить безопасность применения вакцины Гриппол Квадривалент и вакцины Гриппол плюс	<ul style="list-style-type: none"> • Частота и характер НЯ (день 1–25 \pm 3 после завершения вакцинации) • Частота и характер СНЯ (день 1 – месяц 6) • Частота и характер НЯ, требующих обращения за медицинской помощью (месяц 1 – месяц 6) • Результаты оценки показателей жизненно важных функций • Результаты физикального обследования • Результаты клинического анализа крови • Результаты общего анализа мочи

Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; НЯ — нежелательные явления; СНЯ — серьезные нежелательные явления.

Note. ARVI (ОРВИ) — acute respiratory viral infection; AE (НЯ) — adverse effects; SAE (СНЯ) — serious adverse event.

ООО «НПО Петровакс Фарм») содержит по 5 мкг гемагглютинаина каждого из штаммов вируса гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2) и В (Виктория) и также иммуноадывант Полиоксидоний 500 мкг. Штаммы антигенов вируса гриппа в составе вакцин соответствовали рекомендациями ВОЗ на текущий эпидемический сезон 2022–2023 гг. для Северного полушария [13].

В исследовании приняли участие здоровые дети мужского и женского пола в возрасте от 6 мес до 5 лет на момент вакцинации. В рамках исследования оценивались показатели в возрастных группах 6–17 мес, 18–35 мес, 3–5 лет. Обязательным критерием включения в исследование также являлось наличие информированного согласия на участие в исследовании, подписанное одним из родителей.

Критерии невключения: участие в другом клиническом исследовании вакцины или лекарственного препа-

рата в течение 30 дней до скрининга; вакцинация любой вакциной против гриппа в течение предшествующих 6 мес; вакцинация другими вакцинами не позднее чем за 30 дней до введения исследуемой вакцины; гиперчувствительность или тяжелые поствакцинальные осложнения на любую вакцину в анамнезе и др.

Критерии исключения: в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и другими соответствующими нормативными документами ребенок имел право в любой момент и по любой причине выйти из исследования по решению законного представителя (родителя).

Участники исследования могли быть досрочно исключены из него в случае принятия решения компанией о преждевременном завершении всего исследования. Помимо этого, дети, участвующие в исследовании, могли быть досрочно исключены из него по следующим причинам:

1) возникновение у ребенка условий, не соответствующих критериям отбора в исследование (решение об исключении принимал исследователь на индивидуальной основе);

2) по решению исследователя, когда дальнейшее участие в исследовании противоречило благополучию и интересам ребенка, например, в случае возникновения серьезного нежелательного явления;

3) потеря контакта с родителями ребенка (после трех документированных попыток связаться с родителем по телефону в течение 96 ч);

4) системные нарушения протокола и серьезные отклонения от протокола;

5) для детей от 6 до 35 мес: наличие противопоказаний к введению второй дозы вакцины или необходимость отложить вторую вакцинацию более чем на 2 нед.

С целью обеспечения благоприятного профиля польза/риск набор детей в исследование проводился последовательно.

На первом этапе были включены 200 детей в возрасте от 36 мес до 5 лет. По завершении всеми детьми визита в день 9 ± 1 после вакцинации был проведен промежуточный анализ данных по безопасности и реактогенности исследуемых вакцин. На данном этапе разослепление данных было проведено только для членов Независимого комитета по мониторингу данных (НКМД), в то время как исследователи, участники исследования и их родители не были разослеплены до момента завершения исследования (день 180 ± 5). После анализа данных НКМД рекомендовал спонсору начать второй этап — продолжить набор в исследование с включением детей от 6 мес до 5 лет. На втором этапе были дополнительно набраны еще 500 детей в возрасте от 36 мес до 5 лет и 124 ребенка в возрасте от 6 до 35 мес.

Общая схема исследования приведена на рис. 1. Схема исследования для детей в возрасте от 36 мес до 5 лет представлена на рис. 2. Схема исследования для детей в возрасте от 6 до 35 мес представлена на рис. 3.

Таким образом, полный набор данных для оценки безопасности и реактогенности вакцины (популяция FAS: полный набор данных (Full Analysis Set; FAS) — все участники популяции безопасности, у которых есть хотя бы одно измерение титра сывороточных антител к антигенам вируса гриппа) составил 824 ребенка из 854 скри-

нированных детей (30 детей выбыли на этапе скрининга) (рис. 4).

Исследуемые группы (по 412 участников в каждой из них) были сопоставимы по исходным значениям показателей напряженности иммунитета в отношении антигенов вируса гриппа. Как минимум одна запись о предшествующей вакцинации зарегистрирована у 72 из 412 (17,5%) детей группы Гриппол Квадривалент и у 74 из 412 (18,0%) детей группы Гриппол плюс, причем вакцинация против гриппа была проведена более чем за 6 мес, а другими вакцинами — более чем за 30 дней до момента включения в исследование.

Большинство участников были европеоидной расы (99,3%), распределение по полу было приблизительно одинаковым (47,7% девочек и 52,3% мальчиков). Популяция испытуемых, завершивших исследование в соответствии с протоколом (популяция PPS: популяция по протоколу — все участники полного набора данных (FAS), соответствующие критериям включения/невключения/исключения, получившие дозу(ы) вакцины в соответствии с рандомизацией и схемой исследования, которые предоставили данные для оценки иммуногенности в соответствии со схемой исследования, не получившие запрещенные препараты, потенциально влияющие на результаты иммуногенности, и закончившие исследование без серьезных отклонений от протокола, потенциально влияющих на результаты иммуногенности), составила 764 ребенка для оценки иммуногенности и иммунологической эффективности (386 детей в группе Гриппол Квадривалент и 378 детей в группе Гриппол плюс).

Разница в 60 детей между популяцией FAS и популяция PPS возникла из-за исключения вследствие отклонений различного характера, а именно: отклонение визитов от графика ($n = 5$), включение с нарушением критериев ($n = 2$), гемолиз лабораторных образцов ($n = 7$), запрещенная терапия ($n = 3$), ошибка страты ($n = 1$), отбор пробы на иммуногенность вне графика ($n = 34$), расхождение дня рандомизации и вакцинации ($n = 8$).

Для детей в возрасте от 36 мес до 5 лет исследование включало 4 амбулаторных визита в исследовательский центр и 6 телефонных звонков врача-исследователя. Для возрастной категории от 6 до 35 мес исследование включало 6 амбулаторных визитов в исследовательский центр и 8 телефонных звонков врача-исследователя.



Рис. 1. Общая схема исследования

Fig. 1. General design of the study

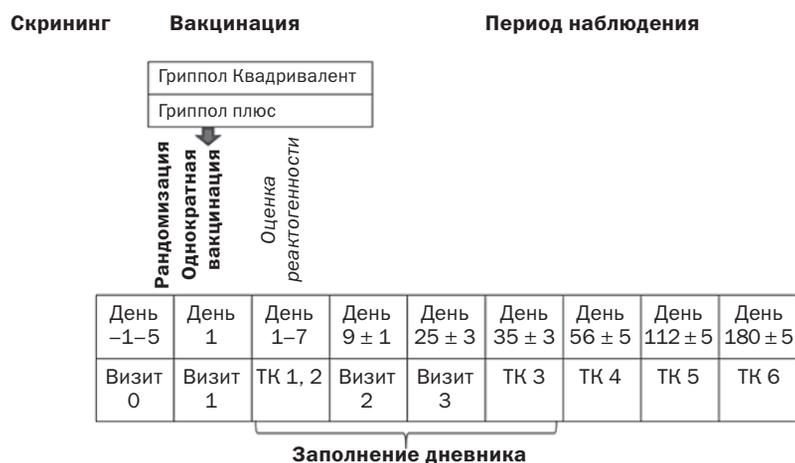


Рис. 2. Схема исследования для детей в возрасте от 36 мес до 5 лет включительно

Примечание. ТК — телефонный контакт. Телефонные контакты 1 и 2 проводятся через 6–8 и 48–72 ч после введения вакцины.

Fig. 2. Study design for children aged 36 months to 5 years

Note. TC (TK) — telephone call. Telephone calls 1 and 2 are made 6–8 and 48–72 hours after vaccine administration.

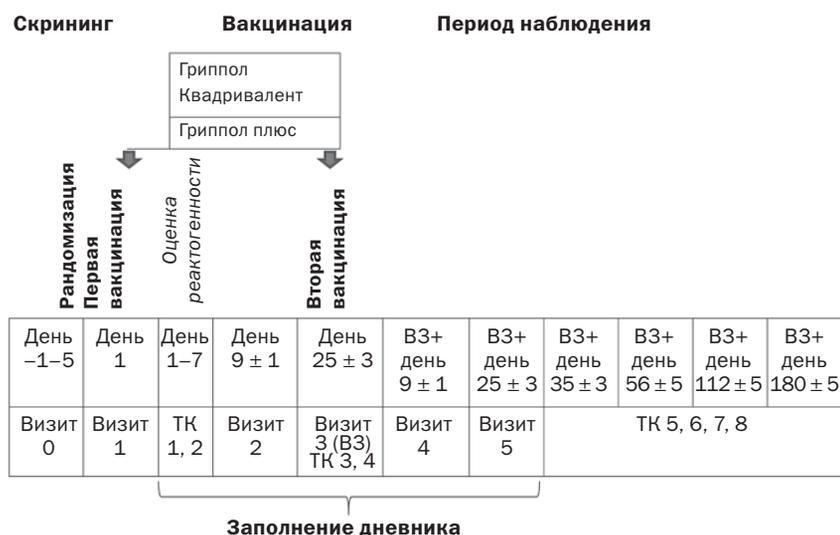


Рис. 3. Схема исследования для детей в возрасте от 6 до 35 мес включительно

Примечание. V3 — визит 3; ТК — телефонный контакт. Телефонные контакты 1, 2, 3, 4 проводятся через 6–8 и 48–72 ч после каждого введения вакцины.

Fig. 3. Study design for children aged 6 to 35 months

Note. V3 (B3) — visit 3; TC (TK) — telephone call. Telephone calls 1, 2, 3, and 4 are made 6–8 and 48–72 hours after each vaccine administration.

Продолжительность участия в исследовании для детей от 6 до 35 мес составила до 232 дней, от 36 мес до 5 лет — до 190 дней.

Оценку титра антител сыворотки крови к вирусу гриппа проводили с использованием реакции торможения гемагглютинации (РТГА) исходно (до вакцинации) и после однократного введения вакцины детям от 36 мес до 5 лет и после введения второй дозы вакцины детям от 6 до 35 мес (в день 25 ± 3 после последней вакцинации).

Иммуногенность в популяции по протоколу (популяция PPS) определялась по показателю сероконверсии — повышения титра антител к штаммам вируса гриппа до $\geq 1 : 40$ (при исходном титре антител $< 1 : 10$) или повышения титра антител в 4 и более раза по сравнению с исходным титром (при исходном титре антител $\geq 1 : 10$) в парных сыворотках РТГА до и после вакцинации. Для оценки иммуногенности также опре-

делялись средние геометрические титра антител (СГТА) после вакцинации. Определялась доля вакцинированных с сероконверсией и СГТА к четвертому дополнительному штамму сравняемых вакцин. Кратность прироста СГТА оценивалась в парных сыворотках после вакцинации по отношению к исходным значениям титров антител. Серопротекция определялась как доля (%) вакцинированных с титром антител к штаммам вируса гриппа $\geq 1 : 40$ в парных сыворотках РТГА после вакцинации.

Эффективность вакцины оценивалась по частоте регистрации заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) (с 1-го по 6-й мес после вакцинации), а также по тяжести и длительности зарегистрированных случаев гриппа и ОРВИ, по наличию осложнений.

Реактогенность оценивалась по частоте и характеру общих и местных поствакцинальных реакций (7-дневный период наблюдения после введения вакцины).

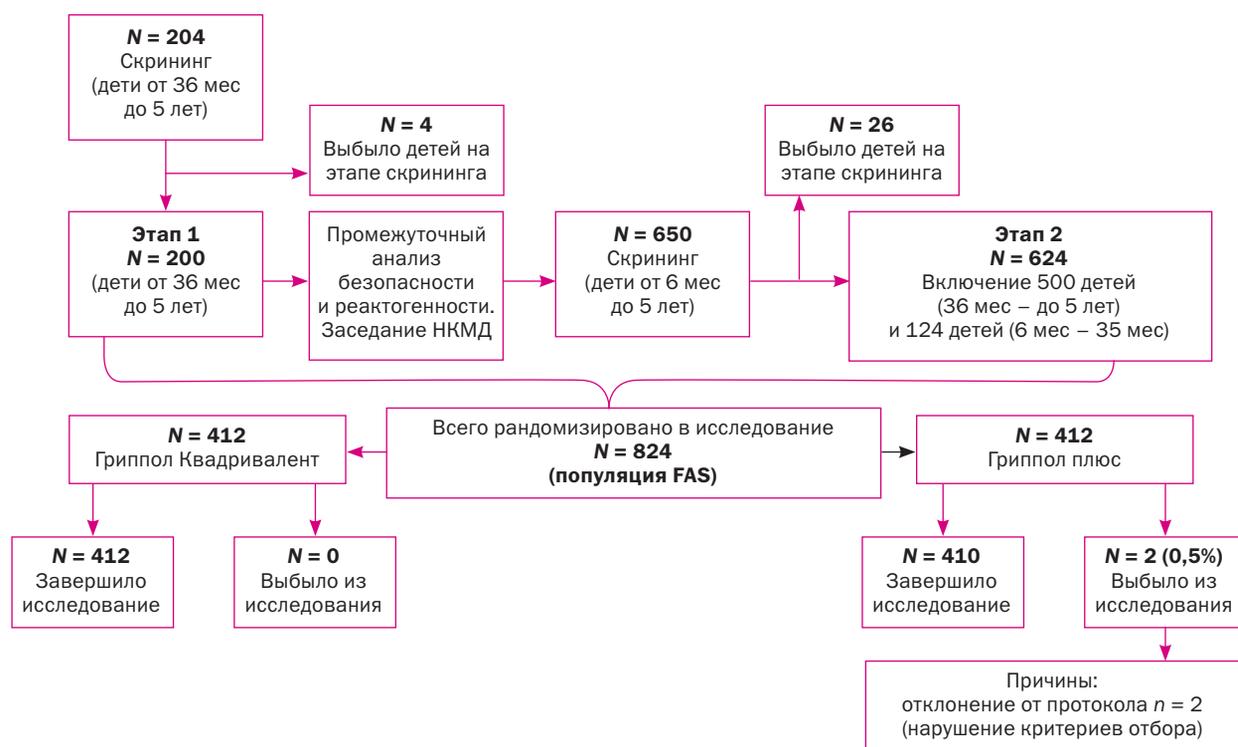


Рис. 4. Распределение субъектов за анализируемый период

Примечание. НКМД — Независимый комитет по мониторингу данных; FAS — Full Analysis Set (полный набор данных).

Fig. 4. Distribution of the subjects over the analyzed period

Note. IDMC (НКМД) — Independent Data Monitoring Committee; FAS — Full Analysis Set.

Безопасность оценивалась по частоте и характеру нежелательных явлений — НЯ (день 1–25 ± 3 после завершения вакцинации), частоте и характеру серьезных нежелательных явлений — СНЯ (с 1-го по 6-й мес после вакцинации), частоте и характеру НЯ, требующих обращения за медицинской помощью (с 1-го по 6-й мес после вакцинации), результатам оценки показателей жизненно важных функций, результатам физикального обследования, результатам клинического анализа крови, результатам общего анализа мочи.

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics Version 26.0.

Размер выборки был рассчитан при помощи программы PASS 12 (Professional License, NCSS LLC, www.ncss.com), исходя из следующих предположений: мощность каждого теста — 93% (общая мощность тестирований в отношении первичной переменной (сероконверсия) — не менее 80%), односторонний уровень значимости — 0,025, соотношение рандомизации по группам — 1 : 1, граница наименьшей эффективности (вакцина сравнения – вакцина исследования) — 15%, истинные ожидаемые различия между препаратами — 2% (в пользу вакцины сравнения), предполагаемая доля вакцинированных с сероконверсией в группе вакцины сравнения — 50%.

В анализ эффективности необходимо было включить данные не менее 698 детей. С учетом выбывания из исследования и/или статистического анализа на уровне 15% в исследование необходимо было рандомизировать 824 ребенка в соотношении 1 : 1 (412 детей в каждую из групп вакцинации). Исследование проведено в соответствии с принципами, заложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в последней редакции, с правилами Надлежащей клинической практики Международного

совета по гармонизации (ICH GCP) и Евразийской экономической комиссии, национальными регуляторными требованиями.

Этическая экспертиза: протокол и поправки к нему, информационный листок родителя с формой информированного согласия и другие применимые документы были одобрены Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания Совета по этике № 315 от 10.08.2022) и локальными этическими комитетами медицинских учреждений, на базе которых проводили исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка иммуногенности

В популяцию PPS (популяция по протоколу) вошли данные 764 участников. В группе детей, привитых исследуемой вакциной Гриппол Квадривалент ($n = 386$), доля лиц с сероконверсией (повышением титра антител к штаммам вируса гриппа до $\geq 1 : 40$ (при исходном титре антител $< 1 : 10$) или повышением титра антител в 4 и более раза по сравнению с исходным титром (при исходном титре антител $\geq 1 : 10$) в парных сыворотках РТГА после вакцинации) через 22–28 дней составляла **92,5%** (95% ДИ 89,4–94,7) для антигена А (H1N1), **87,6%** (95% ДИ 83,9–90,5) — для антигена А (H3N2), **59,3%** (95% ДИ 54,2–64,3) — для антигена вируса гриппа типа В (викторианская линия). В группе детей, привитых вакциной Гриппол плюс ($n = 378$), аналогичные показатели составляли: 96,3% (95% ДИ 93,9–98,9), 90,5% (95% ДИ 87,1–93,2), 64,3% (95% ДИ 59,2–69,1) соответственно. Результаты сравнительного анализа позволили заключить, что исследуемая вакцина «не хуже» вакцины сравнения.

В группе детей, привитых вакциной Гриппол Квадривалент, доля лиц с серопротекцией (долей (%))

вакцинированных с титром антител $\geq 1 : 40$ к 4 штаммам вируса гриппа в парных сыворотках РТГА после вакцинации) через 22–28 дней составляла **93,8%** (95% ДИ 90,9–96,0) для антигена А (H1N1), **89,4%** (95% ДИ 85,9–92,3) — для антигена А (H3N2), **59,3%** (95% ДИ 54,2–64,3) — для антигена вируса гриппа типа В (викторианская линия) и **79,0%** (95% ДИ 74,6–83,0) — для антигена вируса гриппа типа В (ямагатская линия). В группе детей, привитых вакциной Гриппол плюс, аналогичные показатели составляли: 97,4% (95% ДИ 95,2–98,7), 93,1% (95% ДИ 90,1–95,5), 64,3% (95% ДИ 59,2–69,1) соответственно. Таким образом, для совпадающих штаммов уровень серопротекции был сопоставимым. Доля лиц в группе вакцинированных квадριвалентной вакциной с серопротекцией для входящего в состав вакцины антигена вируса гриппа типа В (ямагатская линия) превысила таковую для антигена вируса гриппа типа В (викторианская линия) как в группе вакцинированных Гриппол Квадριвалент, так и в группе вакцинированных Гриппол плюс.

Оценка СГТА у детей, привитых Гриппол Квадριвалент показала, что значения через 22–28 дней после вакцинации составляли **91,2** (95% ДИ 82,8–100,2) для антигена А (H1N1), **66,5** (95% ДИ 61,1–72,3) — для антигена А (H3N2), **28,6** (95% ДИ 26,2–31,3) — для антигена вируса гриппа типа В (викторианская линия) и **37,9** (95% ДИ 34,4–41,8) — для антигена вируса гриппа типа В (ямагатская линия). В группе детей, привитых вакциной Гриппол плюс, аналогичные показатели для антигенов совпадающих штаммов составляли 105,7 (95% ДИ 96,2–116,4), 77,1 (95% ДИ 70,8–83,8), 31,6 (95% ДИ 28,8–34,5). Результаты сравнительного анализа позволили заключить, что вакцина Гриппол Квадριвалент не уступает вакцине сравнения по показателю СГТА к трем совпадающим антигенам и превышает трехвалентную вакцину в отношении не включенного в нее четвертого штамма гриппа В.

Оценка кратности прироста СГТА (кратности прироста СГТА к 4 штаммам вируса гриппа в парных сыворотках РТГА после вакцинации по отношению к исходным значениям титров антител) у детей, привитых Гриппол Квадριвалент, через 22–28 дней составила **8,6** (95% ДИ

7,9–9,5) для антигена А (H1N1), **6,7** (95% ДИ 6,2–7,3) — для антигена А (H3N2), **5,4** (95% ДИ 5,0–6,0) — для антигена вируса гриппа типа В (викторианская линия) и **5,9** (95% ДИ 5,3–6,5) — для антигена вируса гриппа типа В (ямагатская линия). В группе детей, привитых вакциной Гриппол плюс, аналогичные показатели составили 10,0 (95% ДИ 9,1–11,1), 7,8 (95% ДИ 7,2–8,5), 6,0 (95% ДИ 5,5–6,6). Результаты сопоставимы. Результаты исследования сероконверсии и серопротекции в парных сыворотках РТГА, полученных до и после вакцинации, представлены на рис. 5.

Описательно результаты иммуногенности представлены по возрастным когортам: 6–35 мес, 6–17 мес, 18–35 мес, 3–5 лет и по группам вакцинации. Для антигенов А (H1N1) и А (H3N2) в обеих группах вакцинации результаты в возрастных когортах были сопоставимы, в то время как для антигена В (викторианская линия) отмечалась тенденция к большим значениям уровня сероконверсии у детей младшего возраста. Для антигена В (ямагатская линия) более высокие значения наблюдались в старшей возрастной когорте.

Для антигенов А (H1N1) и А (H3N2) в обеих группах вакцинации отмечена более высокая кратность нарастания титра антител у детей младших возрастных когорт, для антигена В (викторианская линия) результаты были сопоставимы. Для антигена В (ямагатская линия) — дополнительный штамм — в группе Гриппол Квадριвалент более высокие значения наблюдались в старшей возрастной когорте.

Для штаммов А (H1N1) и А (H3N2) отмечался более высокий исходный уровень серопротекции в подгруппе детей старшего возраста (36 мес – 5 лет) по сравнению с когортой младшего возраста, в то время как для штаммов В (Victoria) и В (Yamagata) у всех возрастных подгрупп наблюдалось низкое значение данного показателя. После вакцинации в обеих группах — Гриппол Квадριвалент и Гриппол плюс — уровень серопротекции у детей всех возрастов был высоким, при этом у детей младшего возраста приближался к значениям возрастной подгруппы 36 мес – 5 лет.

Обобщенные результаты иммуногенности двух вакцин представлены в табл. 2.

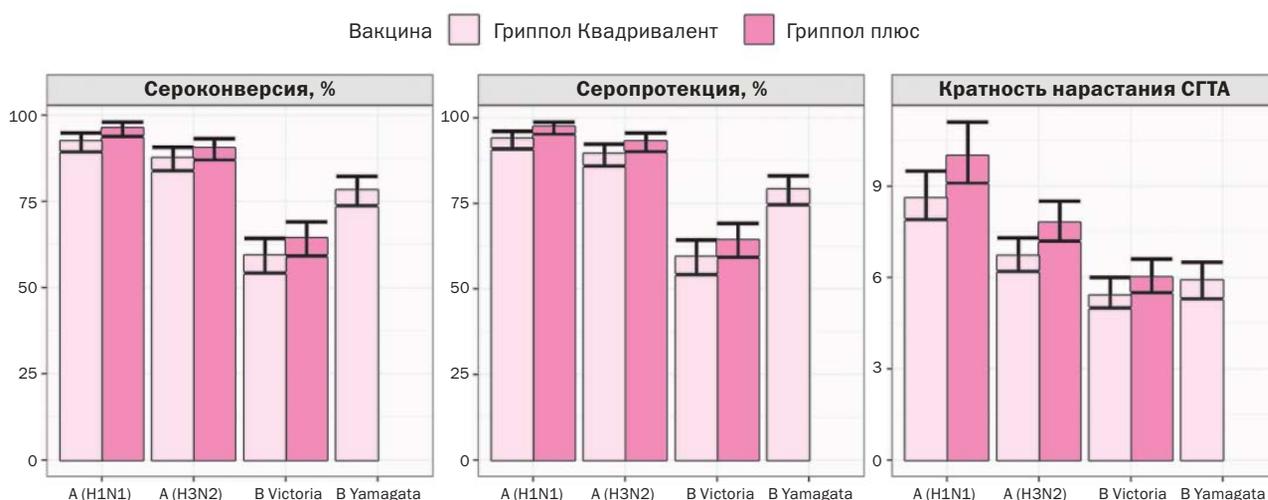


Рис. 5. Доля вакцинированных с сероконверсией и с серопротекцией в парных сыворотках реакции торможения гемагглютинации (РТГА), полученных до и после вакцинации

Примечание. СГТА — среднее геометрическое титра антител.

Fig. 5. The proportion of vaccinated children with seroconversion and with seroprotection in paired hemagglutination inhibition test (HIT) sera before and after vaccination

Note. GMAT (СГТА) — geometric mean antibody titer.

Таблица 2. Показатели иммуногенности в группах детей

Table 2. Immunogenicity indicators in the groups of children

Вирус гриппа	А (H1N1)				А (H3N2)				В (линия Victoria)				В (линия Yamagata)	
	Гриппол Квадривалент		Гриппол плюс		Гриппол Квадривалент		Гриппол плюс		Гриппол Квадривалент		Гриппол плюс		Гриппол Квадривалент	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Сероконверсия														
6–17 мес	18/20	90	24/25	96	18/20	90	23/25	92	15/20	75	18/25	72	11/20	55
18–35 мес	32/36	88,9	28/29	96,6	33/36	91,7	24/29	82,8	26/36	72,2	21/29	72,4	23/36	63,9
36 мес – 5 лет	307/330	93	312/324	96,3	287/330	87	295/324	91	188/330	57	204/324	63	268/330	81,2
Всего	357/386	92,5	364/378	96,3	338/386	87,6	342/378	90,5	229/386	59,3	243/378	64,3	302/386	78,2
Серопротекция до вакцинации														
6–17 мес	0/20	0	1/25	4	0/20	0	0/25	0	0/20	0	0/25	0	0/20	0
18–35 мес	1/36	2,8	0/29	0	0/36	0	0/29	0	0/36	0	0/29	0	0/36	0
36 мес – 5 лет	45/330	13,6	36/324	11,1	24/330	7,3	25/324	7,7	1/330	0,3	0/324	0	3/330	0,9
Всего	46/386	11,9	37/378	9,8	24/386	6,2	25/378	6,6	1/386	0,3	0/378	0	3/386	0,8
Серопротекция после вакцинации (25 ± 3 день)														
6–17 мес	18/20	90	24/25	96	18/20	90	24/25	96	15/20	75	18/25	72	11/20	55
18–35 мес	32/36	88,9	28/29	96,6	33/36	91,7	25/29	86,2	26/36	72,2	21/29	72,4	23/36	63,9
36 мес – 5 лет	312/330	94,5	316/324	97,5	294/330	89,1	303/324	93,5	188/330	57	204/324	63	271/330	82,1
Всего	362/386	93,8	368/378	97,4	345/386	89,4	352/378	93,1	229/386	59,3	243/378	64,3	305/386	79

Доля заболевших в группах была сопоставимой. В основном регистрировались случаи ОРВИ (Гриппол Квадривалент — 89 случаев ОРВИ у 82/412 (19,9%) детей; Гриппол плюс — 97 случаев ОРВИ у 88/412 (21,4%) детей), при этом отмечалась тенденция к большей частоте ОРВИ в младшей возрастной подгруппе по сравнению со старшей подгруппой (Гриппол Квадривалент — 25,4% против 18,6%; Гриппол плюс — 27,4% против 20,3%).

Лабораторно подтвержденный грипп был зарегистрирован только у одного ребенка из группы Гриппол Квадривалент и 3 детей из группы Гриппол плюс в течение 6 мес наблюдения.

Оценка реактогенности и безопасности

После введения вакцины у 18,4% участников группы Гриппол Квадривалент и у 19,4% участников группы Гриппол плюс были выявлены поствакцинальные реакции (как минимум по одной).

Местные поствакцинальные реакции были зарегистрированы у 13,6% детей группы, привитой Гриппол Квадривалент, и у 12,6% детей группы Гриппол плюс. Наиболее частыми местными реакциями были «Боль в месте инъекции» (Гриппол Квадривалент — 11,4%, Гриппол плюс — 8,3%) и «Эритема в месте инъекции» (Гриппол Квадривалент — 3,4%, Гриппол плюс — 5,8%). Большинство местных поствакцинальных реакций име-

ли легкую степень выраженности — 12,9% (Гриппол Квадривалент) и 12,4% (Гриппол плюс). Местные реакции умеренной степени были зарегистрированы у 0,7% участников группы Гриппол Квадривалент и у 0,2% — Гриппол плюс.

Системные (общие) поствакцинальные реакции были зарегистрированы у 6,8% детей группы Гриппол Квадривалент и у 9,0% детей группы Гриппол плюс. Частота общих реакций была более высокой у детей подгруппы 6–35 мес по сравнению с когортой детей старшего возраста: в группе Гриппол Квадривалент 11,1% против 6,0% и в группе Гриппол плюс 16,1% против 7,7% соответственно. Системные реакции умеренной степени были зарегистрированы у 0,5% участников группы Гриппол Квадривалент и у 0,7% участников группы Гриппол плюс. Также у 0,5% участников из группы Гриппол плюс в когорте от 36 мес до 5 лет зарегистрированы реакции тяжелой степени (гипертермия, астения), в противовес в когорте Гриппол Квадривалент тяжелых реакций не зарегистрировано. Наиболее часто регистрировались такие общие реакции, как «Пирексия» (2,2% среди привитых Гриппол Квадривалент и 3,6% — Гриппол плюс), «Ринорея» (1,5% Гриппол Квадривалент и 2,4% Гриппол плюс), «Нарушение аппетита» (1,5 и 0,7%), «Сомнолентность» (1,0 и 2,2% соответственно), «Расстройство сна» (1,2 и 0,5%), «Головная боль» (по 0,7%).

Безопасность у привитых лиц: в группе Гриппол Квадривалент НЯ, связанные с вакцинацией, зарегистрированы у 0,5% участников, в группе сравнения — у 0,7%. Из 5 НЯ, связанных с вакцинацией, 4 НЯ имели легкую степень и 1 НЯ (фарингит) имело умеренную степень. Большинство НЯ развивались в первые 7 дней после вакцинации, исключение составил 1 случай ринореи. По результатам оценки лабораторных показателей были выявлены случаи клинически значимого повышения СОЭ, лейкоцитов, нейтрофилов, понижения лимфоцитов, моноцитов в крови, повышения уровня эритроцитов, лейкоцитов в моче и относительной плотности мочи, однако данные случаи носили единичный характер и были оценены как не связанные с вакцинацией в рамках исследования. Наблюдаемые отклонения в результатах оценки показателей жизненно важных функций и физикального обследования относились к проявлениям системных и местных поствакцинальных реакций. Серьезных НЯ, летальных исходов или других значимых

НЯ, случаев досрочного завершения участия в исследовании в связи с развитием НЯ зарегистрировано не было. Сводные данные по поствакцинальным реакциям и НЯ представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного клинического исследования вакцины Гриппол Квадривалент и Гриппол плюс продемонстрировали сопоставимую эффективность в отношении заболеваемости гриппом и ОРВИ в течение 6 мес после вакцинации у детей от 6 мес до 5 лет. Доля заболевших в группах была сопоставимой (Гриппол Квадривалент — 19,9% против Гриппол плюс — 21,8%). Ни одно заболевание не было расценено серьезным, ни одно не привело к госпитализации или летальному исходу. Случаев осложнений зарегистрировано не было.

Все зарегистрированные НЯ имели легкую или умеренную степень интенсивности, разрешились в период участия детей в исследовании. НЯ, требующие обраще-

Таблица 3. Частота реакций на введение вакцины в группах привитых детей

Table 3. Frequency of adverse events observed after vaccination in the groups of children

Группа	Гриппол Квадривалент, n (%)			Гриппол плюс, n (%)		
	36 мес – 5 лет n = 349	6–35 мес n = 63	Всего n = 412	36 мес – 5 лет n = 350	6–35 мес n = 62	Всего n = 412
Страта						
Поствакцинальные реакции (сумма)	69 (19,8)	15 (23,8)	84 (20,4)	75 (21,4)	14 (22,6)	89 (21,6)
Из них системные:	21 (6,0)	7 (11,1)	28 (6,8)	27 (7,7)	10 (16,1)	37 (9,0)
• легкие системные реакции	20 (5,7)	6 (9,5)	26 (6,3)	24 (6,9)	8 (12,9)	32 (7,8)
• умеренные системные реакции	1 (0,3)	1 (1,6)	2 (0,5)	1 (0,3)	2 (3,2)	3 (0,7)
• тяжелые системные реакции	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,5)
Из них местные:	48 (13,8)	8 (12,7)	56 (13,6)	48 (13,7)	4 (6,5)	52 (12,6)
• легкие местные реакции	45 (12,9)	8 (12,9)	53 (12,8)	47 (13,4)	4 (6,5)	51 (12,4)
• умеренные местные реакции	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
НЯ (сумма)	1 (0,3)	1 (1,6)	2 (0,5)	2 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,7)
НЯ легкой степени	1 (0,3)	1 (1,6)	2 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,4)
НЯ умеренной степени	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,2)
Фарингит	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,2)
Боль в горле (орофарингеальная)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Заложенность носа	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ринорея	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Лимфаденопатия	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)

Примечание. НЯ — нежелательные явления.

Note. AE (НЯ) — adverse effects.

ния за медицинской помощью, были оценены как не связанные с вакцинацией. Случаев НЯ тяжелой степени, серьезных НЯ, летальных исходов, НЯ, требующих прекращения участия в исследовании, в период наблюдения зарегистрировано не было.

Гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная вакцина продемонстрировала благоприятный профиль безопасности в отдаленном периоде после вакцинации. Она полностью соответствует критериям иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин, включение второго штамма вируса гриппа В не снижает выработку иммунного ответа на другие штаммы вакцины и обеспечивает более широкую защиту детей против вируса гриппа.

Иммунизация детей гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной адъювантной вакциной может помочь снизить передачу вируса гриппа, обеспечивая не только защиту ребенку, но и непрямую защиту невакцинированным членам семьи и контактам в сообществе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемая вакцина Гриппол Квадривалент (вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная, раствор для внутримышечного и подкожного введения, 0,5 мл/доза, производства ООО «НПО Петровакс Фарм») продемонстрировала меньшую эффективность в сравнении с вакциной Гриппол плюс (вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная, суспензия для внутримышечного и подкожного введения, 0,5 мл/доза, производства ООО «НПО Петровакс Фарм») у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. По всем оцениваемым показателям иммунологической эффективности в отношении совпадающих штаммов вируса гриппа были получены сопоставимые результаты, при этом для дополнительного штамма В (ямагатская линия) отмечался выраженный иммунный ответ в группе Гриппол Квадривалент.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о благоприятном и сопоставимом профиле безопасности вакцин Гриппол Квадривалент и Гриппол плюс у детей от 6 мес до 5 лет.

На основании полученных результатов 04.08.2023 Минздравом России внесены изменения в «Инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата»: Гриппол Квадривалент показан детям с 6-месячного возраста, подросткам и взрослым до 60 лет [20].

ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Романенко — планирование, непосредственное участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

Л.С. Намазова-Баранова — планирование, непосредственное участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

А.А. Котова — участие в проведении исследования, проведение поисково-аналитической работы при написании статьи, участие в написании текста рукописи.

К.Е. Эфендиева — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.А. Рулева — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Е.А. Хаит — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

О.А. Перминова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Т.А. Пак — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

С.Г. Лазарева — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Л.В. Алешина — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Д.А. Супрун — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.Н. Галустян — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

О.А. Рычкова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Т.А. Романова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

А.И. Аминова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

Г.В. Дулова — участие в проведении исследования, участие в написании текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Viktor V. Romanenko — planning, study management, search and analysis, writing, editing, approval of the final version of the article.

Leyla S. Namazova-Baranova — planning, study management, writing, editing, approval of the final version of the article.

Alina A. Kotova — study management, search and analysis, writing.

Kamilla E. Efendieva — study management, writing.

Anna A. Ruleva — study management, writing.

Ekaterina A. Khait — study management, writing.

Olga A. Perminova — study management, writing.

Tatiana E. Pak — study management, writing.

Svetlana G. Lazareva — study management, writing.

Liubov V. Aleshina — study management, writing.

Dmitriy A. Suprun — study management, writing.

Anna N. Galustyan — study management, writing.

Olga A. Rychkova — study management, writing.

Tatiana A. Romanova — study management, writing.

Alfia I. Aminova — study management, writing.

Galina V. Dulova — study management, writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

ООО «НПО Петровакс Фарм».

FINANCING SOURCE

LLC «NPO PETROVAXPHARM».

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

В.В. Романенко

<https://orcid.org/0000-0002-9977-8845>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

А.А. Котова

<https://orcid.org/0000-0002-5298-3526>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

А.А. Рулева

<https://orcid.org/0000-0002-5888-6313>

О.А. Перминова

<https://orcid.org/0000-0002-6194-1408>

Т.А. Пак

<https://orcid.org/0009-0002-0565-9245>

Л.В. Алешина

<https://orcid.org/0000-0002-3281-7379>

А.Н. Галустьян

<https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>

О.А. Рычкова

<https://orcid.org/0000-0002-2566-5370>

Т.А. Романова

<https://orcid.org/0000-0003-0203-5226>

А.И. Аминова

<https://orcid.org/0000-0002-1951-6424>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al. Vaccine Effectiveness Against Life-Threatening Influenza Illness in US Children. *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):230–238. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab931>
- Wang X, Li Y, O'Brien KL, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e497–e510. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5)
- Esposito S, Nauta J, Lapini G, et al. Efficacy and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children aged 6-35 months: A global, multiseasonal, controlled, randomized Phase III study. *Vaccine*. 2022;40(18):2626–2634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.088>
- Коншина О.С., Соминина А.А., Смородинцева Е.А. и др. Результаты многолетнего изучения популяционного иммунитета к вирусам гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и В у взрослого населения России // *Инфекция и иммунитет*. — 2017. — Т. 7. — № 1. — С. 27–33. — doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-1-27-33> [Konshina OS, Somnina AA, Smorodintseva EA, et al. Population immunity to influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B in the adult population of the Russian Federation long-term research results. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2017;7(1):27–33. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-1-27-33>]
- Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010;28(Suppl 4):D45–D53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.028>
- Gorse GJ, Falsey AR, Ozol-Godfrey A, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent intradermal influenza vaccine in adults. *Vaccine*. 2015;33(9):1151–1159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.025>
- Брико Н.И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17. — № 4. — С. 68–97. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97> [Briko NI. 100 Years after the Spanish Flu Pandemic. The Evolution of the Influenza Virus and the Development of the Flu Vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(4):68–97. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97>]
- Харит С.М. Лиознов Д.А., Рулёва А.А. и др. Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности коммерческих гриппозных инактивированных вакцин: полимерсубъединичной Гриппол плюс, субъединичной Инфлювак, сплит-вакцины Ваксигрип // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 24–30. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-24-30> [Kharit SM, Lioznov DA, Ruleva AA, et al. Comparative Assessment of Reactogenicity and Immunogenicity of Commercial Influenza Inactivated Vaccines: Polymer-Subunit Grippol plus, Subunit Influvac, Split Vaccine Waxigrip. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(2):24–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-24-30>]
- Чебыкина Т.В. Проявления эпидемического процесса гриппа и ОРВИ среди детского населения в возрасте до двух лет и лиц 60 лет и старше. Совершенствование тактики вакцинопрофилактики гриппа в данных группах риска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь; 2018. — 28 с. [Chebykina TV. *Proyavleniya epidemicheskogo protsesssa grippa i ORVI sredi detskogo naseleniya v vozraste do dvukh let i lits 60 let i starshe. Sovershenstvovanie takтики вакцинопрофилактики grippa v dannykh gruppakh riska*. [dissertation]. Perm; 2018. 28 p. (In Russ).]
- Mantel C, Chu SY, Hyde TB, et al. Seasonal influenza vaccination in middle-income countries: assessment of immunization practices in Belarus, Morocco, and Thailand. *Vaccine*. 2020;38(2):212–219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.028>
- Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD001269. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001269.pub6>
- Dijkstra F, Donker GA, Wilbrink B, et al. Long time trends in influenza-like illness and associated determinants in the Netherlands. *Epidem Infect*. 2009;137(4):473–479. doi: <https://doi.org/10.1017/S095026880800126X>
- WHO. Programmes/Influenza WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. *World Health Organization: Official website*. Available online: <https://www.who.int/news/item/25-02-2022-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>. Accessed on May 05, 2022.
- Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(5):1–28. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7005a1>
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа // *Пульмонология*. — 2014. — № 5. — С. 11–19. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19> [Chuchalin AG, Avdeev SN, Chernyaev AL, et al. Federal guidelines on diagnosis and management of severe influenza. *Pulmonologiya*. 2014;(5):11–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19>]
- Государственный реестр лекарственных средств. [State register of medicines. (In Russ.)] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 01.12.2023.
- Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, утвержденная распоряжением Правительства Российской Федерации от 18 сентября 2020 г. № 2390-п. [Strategy for the development of immunoprevention of infectious diseases for the period until 2035, approved by Order of the Government of the Russian Federation of September 18, 2020 No. 2390-p. (In Russ.)] Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXmKqTzHTA6ixAxY4lhYBEeM.pdf>. Ссылка активна на 01.12.2023.
- Kompier R, Neels P, Beyer W, et al. Analysis of the safety and immunogenicity profile of an azoximer bromide polymer-adsorbed subunit influenza vaccine. *F1000Res*. 2022;11:259. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.75869.2>
- Оценка иммуногенности, реактогенности и безопасности вакцины Гриппол® Квадривалент у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет: РКИ № 500 (19.08.2022). [Otsenka immunogennosti, reaktogenosti i bezopasnosti vaksiny Grippol® Kvadrivalent u detei v vozraste ot 6 mesyatsev do 5 let: RCT No. 500 (08/19/2022) (In Russ).] Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=e733b393-13f4-4df4-810d-207e90d0df0f&CIPermGUID=119b1d06-f3b1-43f6-96d9-75e0a3d93221>. Ссылка активна на 01.12.2023.
- Гриппол Квадривалент Вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адьювантная. Регистрационное удостоверение № ЛП-004951 от 23.07.2018. [Grippol Quadrivalent Vaccine quadrivalent inactivated subunit adjuvant. Registration certificate No. ЛП-004951 dated July 23, 2018. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aaad7988-7890-4311-aff9-8bea62268f88. Ссылка активна на 01.12.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Котова Алина Алексеевна [*Alina A. Kotova*, MD]; адрес: 620078, г. Екатеринбург, пер. Отдельный, д. 3 [address: 3, pereulok Otdelnyi, Ekaterinburg, 620078, Russian Federation]; телефон: + 7 (343) 362-87-00 (доб. 1423); e-mail: Kotova_AA@66.rospotrebnadzor.ru; eLibrary SPIN: 5947-1507

Романенко Виктор Васильевич, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы [*Viktor V. Romanenko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: romanenko.v47@gmail.com; eLibrary SPIN: 3306-0889

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Leyla S. Namazova-Baranova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com; eLibrary SPIN: 1312-2147

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [*Kamilla E. Efendieva*, MD, PhD]; e-mail: kamillaef@inbox.ru; eLibrary SPIN: 5773-3901

Рулева Анна Александровна, к.м.н. [*Anna A. Ruleva*, MD, PhD]; e-mail: Ruleanna@yandex.ru; eLibrary SPIN: 2811-8872

Хаит Екатерина Александровна, к.м.н. [*Ekaterina A. Khait*, MD, PhD]; e-mail: pd45@zdrav.spb.ru

Перминова Ольга Алексеевна, к.м.н. [*Olga A. Perminova*, MD, PhD]; e-mail: perminova20062006@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4328-4968

Пак Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [*Tatiana E. Pak*, MD, PhD]; e-mail: pte@list.ru

Лазарева Светлана Геннадьевна [*Svetlana G. Lazareva*, MD, PhD]; e-mail: alexlaz58@rambler.ru

Алешина Любовь Валерьевна, к.м.н. [*Liubov V. Aleshina*, MD, PhD]; e-mail: Lubov-sk@mail.ru; eLibrary SPIN: 7650-6647

Супрун Дмитрий Александрович, к.м.н. [*Dmitriy A. Suprun*, MD, PhD]; e-mail: nms15167@yandex.ru

Галустян Анна Николаевна, к.м.н. [*Anna N. Galustyan*, MD, PhD]; e-mail: dr.galustyan@gmail.com; eLibrary SPIN: 3303-7650

Рычкова Ольга Александровна, д.м.н., доцент [*Olga A. Rychkova*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: richkovaoa@mail.ru; eLibrary SPIN: 1382-1555

Романова Татьяна Александровна, к.м.н., доцент [*Tatiana A. Romanova*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: romanovashyst@gmail.com; SPIN-код: 6965-2282

Аминова Альфия Иршадовна, д.м.н. [*Alfia I. Aminova*, MD, PhD]; e-mail: aminova62@yandex.ru; eLibrary SPiN: 2529-8975

Дулова Галина Вячеславовна [*Galina V. Dulova*, MD]; e-mail: dulovpag74@mail.ru