

УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К ШТАММАМ ВИРУСА ГРИППА У ЗДОРОВЫХ ВАКЦИНИРОВАННЫХ НА ЭТАПЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ПАНДЕМИИ COVID-19



С.В. Юшкова¹, М.П. Костинов^{1,2}, Л.С. Гладкова^{3,6}, А.А. Камелева^{3,10}, А.С. Качнова³,
А.М. Костинова^{1,3}, И.Л. Соловьева⁴, Н.П. Андреева⁵, Ю.А. Дагиль⁶, Н.Ю. Настаева⁷,
Н.О. Крюкова⁸, М.Н. Локтионова^{1,2,9}

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ ГБУЗ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

⁵ ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия

⁶ ФГБУ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

⁷ ФГБУЗ Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства РФ, г. Новороссийск, Россия

⁸ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия;

⁹ ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

¹⁰ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Париса Лумумбы Минобрнауки РФ, Москва, Россия

Резюме. Введение. На пик распространенности коронавирусной инфекции пришлось аномально низкие показатели выявляемости гриппа по всему миру. В сезоне 2021–2022 гг. грипп возобновил циркуляцию, а в декабре 2022 г. заболеваемость гриппом в РФ вновь достигла показателей сезона 2015–2016 г., по миру — превысила наибольшее значение, зарегистрированное в 2018 г. Существует необходимость исследования изменения картины формирования иммунитета у населения после вакцинации от гриппа в контексте влияния прошедшей пандемии COVID-19. Целью исследования было изучение уровня антител к штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, сформировавшегося на этапе завершения пандемии COVID-19 у здоровых людей. **Материалы и методы.** Всего в исследовании приняли участие 123 здоровых добровольца, которые были иммунизированы гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной адъювантной вакциной, и 47 добровольцев, не иммунизированных вакциной от гриппа. Антитела к штаммам вируса гриппа определяли методом постановки реакции торможения гемагглютинации (РТГА) через месяц после введения. **Результаты.** Через 1 месяц после вакцинации отмечается значимый прирост уровня серопротекции ($p < 0,05$) в основной группе до 78,9% к штамму А/Виктория/2570/2019(H1N1)

Адрес для переписки:

Юшкова София Владимировна
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а,
Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова.
Тел.: 8 (910) 458-63-94 (моб.).
E-mail: sofia-b@bk.ru

Contacts:

Sofiya V. Iushkova
105064, Russian Federation, Moscow, Malyy Kazenny lane, 5A,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Phone: +7 (910) 458-63-94 (mobile).
E-mail: sofia-b@bk.ru

Для цитирования:

Юшкова С.В., Костинов М.П., Гладкова Л.С., Камелева А.А., Качнова А.С.,
Костинова А.М., Соловьева И.Л., Андреева Н.П., Дагиль Ю.А.,
Настаева Н.Ю., Крюкова Н.О., Локтионова М.Н. Уровень антител
к штаммам вируса гриппа у здоровых вакцинированных на этапе
завершения пандемии COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14,
№ 1. С. 57–65. doi: 10.15789/2220-7619-LOI-17598

Citation:

Iushkova S.V., Kostinov M.P., Gladkova L.S., Kameleva A.A., Kachnova A.S.,
Kostinova A.M., Solovyeva I.L., Andreeva N.P., Dagil Yu.A., Nastaeva N.Yu.,
Kryukova N.O., Loktionova M.N. Level of influenza virus strain antibodies
in healthy vaccinated people at the end of the COVID-19 pandemic // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 1,
pp. 57–65. doi: 10.15789/2220-7619-LOI-17598

pdm09, 94,3% к штамму А/Н3N2/Дарвин/9/2021, 69,1% к штамму В/Пхукет/3073/13 и 48,8% к штамму В/Австрия/1359417/2021. Фактор сероконверсии (ФСК) к вирусам гриппа А(Н1N1), В (Виктория) и В (Ямагата) превысил необходимое минимальное значение ($p < 0,05$) и составил 4,1 (ДИ 3,68–4,54), 3,80 (ДИ 3,33–4,33) и 4,76 (ДИ 3,87–5,47) соответственно. ФСК к вирусу гриппа А(Н3N2) после вакцинации составил 2,45, что ниже требуемого уровня в 2,50 ($p < 0,05$). Уровни сероконверсии по отношению к штаммам А/Виктория/2570/2019(Н1N1)pdm09, В/Пхукет/3073/2013 и В/Австрия/1359417/2021 составили 56,1%, 50,4% и 51,2% соответственно. Уровень сероконверсии к вирусу гриппа А(Н3N2), аналогично ФСК, был минимален среди четырех штаммов ($p < 0,05$) и равнялся 38,2%. **Выводы.** Иммуногенная активность вакцины соответствовала требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным сезонным вакцинам как минимум по одному критерию.

Ключевые слова: грипп, адъювантная гриппозная вакцина, иммуногенность, эффективность вакцины, безопасность, COVID-19.

LEVEL OF INFLUENZA VIRUS STRAIN ANTIBODIES IN HEALTHY VACCINATED PEOPLE AT THE END OF THE COVID-19 PANDEMIC

Iushkova S.V.^a, Kostinov M.P.^{a,b}, Gladkova L.S.^{c,f}, Kameleva A.A.^{c,i}, Kachnova A.S.^c, Kostinova A.M.^{a,c}, Solovyeva I.L.^d, Andreeva N.P.^e, Dagil Yu.A.^f, Nastaeva N.Yu.^g, Kryukova N.O.^h, Loktionova M.N.^{a,b,i}

^a I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^b I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^c D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

^d Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

^e Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

^f National Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

^g Novorossiysk Clinical Center of Federal Medical Biological Agency, Novorossiysk, Russian Federation

^h Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

ⁱ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Moscow, Russian Federation

^j Russian University of Peoples' Friendship named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Abstract. *Introduction.* Abnormally low global influenza detection rates were observed at the peak of ongoing COVID-19 infection. In the 2021–2022 season, influenza resumed circulation, and in December 2022 its incidence rate returned to the 2015–2016 season levels, which exceeded the highest value recorded in 2018 worldwide. There is a need to assess changes in pattern of population immunity after influenza vaccination during the global COVID-19 pandemic. The study was aimed at analyzing level of vaccine influenza virus strain antibodies in healthy people formed during the COVID-19 pandemic. *Materials and methods.* A total of 123 healthy volunteers immunized with influenza quadrivalent inactivated subunit adjuvanted vaccine and 47 unimmunized volunteers were enrolled in the study. Influenza virus strains antibodies were assessed by performing a hemagglutination inhibition (HI) test one month after vaccination. *Results.* A significantly increased seroprotection rate (SPR) ($p < 0.05$) was shown in main group that reached 78.9% against the A/Victoria/2570/2019(H1N1)pdm09 strain, 94.3% — against A/H3N2/Darwin strain /9/2021, 69.1% — against B/Phuket/3073/13 strain and 48.8% — against B/Austria/1359417/2021 strain one month after vaccination. The GMT ratio to influenza A(H1N1), B (Victoria) and B (Yamagata) viruses exceeded the required minimum value ($p < 0.05$) and comprised 4.1 (CI 3.68–4.54), 3.80 (CI 3.33–4.33) and 4.76 (CI 3.87–5.47), respectively. The post-vaccination GMT ratio to influenza A(H3N2) virus was 2.45, which is lower than the required level of 2.50 ($p < 0.05$). The seroconversion rate (SCR) for strains A/Victoria/2570/2019(H1N1)pdm09, B/Phuket/3073/2013 and B/Austria/1359417/2021 was 56.1%, 50.4% and 51.2%, respectively. The SCR of the influenza A(H3N2) virus like GMT ratio was minimal among the four strains ($p < 0.05$) and comprised 38.2%. *Conclusion.* The vaccine-related immunogenic activity met the requirements for inactivated seasonal influenza vaccines by at least one criterion.

Key words: influenza, adjuvanted influenza vaccine, immunogenicity, vaccine effectiveness, safety, COVID-19.

Введение

Грипп и ОРВИ в эпидсезоне 2022–2023 гг., также как и предыдущем сезоне 2021–2022 гг., характеризовался ранним началом эпидемического подъема. Пик заболеваемости

гриппом пришелся на декабрь 2022 г., при этом в циркуляции преобладали вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09. В декабре 2022 г. к ним присоединились вирусы гриппа В (линия Виктория), кроме того в единичных случаях выявлялись вирусы гриппа А(Н3N2). Заболеваемость грип-

пом в 2022 г. составила 60,80 на 100 тыс. населения, что выше показателя прошлого года в 4 раза (2021 г. — 14,96 на 100 тыс. населения). В эпидемическом сезоне 2022–2023 гг. доминировал вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 подгруппы 6В.1А.5а.2, к которой отнесен вакцинный штамм А/Victoria/2570/2019(Н1N1)pdm09, рекомендованный для Северного полушария на 2022–2023 гг. Гомология исследованных вирусов с вакцинным штаммом по гену гемагглютинаина (НА) составила 97,4–98,9%. Гомология вирусов гриппа В по гену НА с вакцинным штаммом (В/Austria/1359417/2021) составила 99,1–99,6% [2].

По данным ВОЗ, вакцинация — самое эффективное медицинское вмешательство, изобретенное человеком, она ежегодно сохраняет жизнь 5 млн человек и спасает от инвалидности 750 тыс. детей [3]. Охват прививками против гриппа населения Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. составил 47,3% (привиты 69 122 430 человек), что ниже показателя за предыдущий сезон на 19,5%. Во время подготовки к сезону гриппа 2022–2023 гг. в России было вакцинировано против гриппа 77 504 115 человек, охват прививками составил 52,8%, что выше показателя за предыдущий год на 12,2% [5].

5 мая 2023 г. ВОЗ объявила об отмене статуса чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, связанной с пандемией COVID-19 [12]. На пик распространения коронавирусной инфекции пришлось аномально низкие показатели выявляемости гриппа по всему миру [7, 8, 9, 11]. Начиная с 2009 г., когда ВОЗ ввела систему динамического контроля за распространением вирусов гриппа, ни один сезон не имел столь низких уровней, как в 2021 г. по данным лабораторий из 86 стран. Несмотря на продолжающееся или даже увеличивающееся тестирование на грипп в некоторых странах, активность гриппозной инфекции с начала 2020 г. держалась на спорадическом уровне. В сезоне 2021–2022 гг. грипп возобновил циркуляцию, но заболеваемость составляла около $\frac{2}{3}$ от уровней 2017–2020 гг., зарегистрированных в РФ (около половины от уровней по миру). В декабре 2022 г. заболеваемость гриппом в РФ вновь достигла показателей сезона 2015–2016 г., по миру — превысила наибольшее значение, зарегистрированное в 2018 г.

В связи с распространением и циркуляцией коронавирусной инфекции появляется новое направление для изучения популяционного иммунитета к гриппу, влияния минувшей пандемии на эффективность вакцинопрофилактики гриппа. На данный момент известно, что распространенность гриппа до и во время

пандемии COVID-19 различалась. К примеру, в Китае зарегистрирован низкий уровень серопозитивных к гриппу взрослых людей после начала пандемии COVID-19, особенно в отношении А/Н1N1pdm09 и А/Н3N2, что соответствовало малому количеству лабораторно подтвержденных случаев гриппа [10]. В настоящее время остается неизученным эффективность применения квадριвалентной вакцины от гриппа в постпандемический период в Российской Федерации. Существует необходимость исследования изменения картины формирования иммунитета у населения после вакцинации от гриппа в контексте влияния прошедшей пандемии COVID-19.

Цель исследования — изучить уровень антител к штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, сформировавшийся на этапе завершения пандемии COVID-19 у здоровых людей.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводили среди взрослых в возрасте 18–60 лет в Москве (Россия). Все участники исследования были набраны в период с октября 2022 г. по апрель 2023 г. Критерии включения: 1) возраст от 18 до 60 лет; 2) отсутствие иммунизации против гриппа в сезон 2022–2023 гг.; 3) наличие письменного добровольного информированного согласия каждого добровольца. Критерии невключения: 1) вакцинация против гриппа в сезон 2022–2023 гг.; 2) аллергические реакции на куриный белок и компоненты вакцины; 3) аллергические реакции на ранее вводимые гриппозные вакцины; 4) сильная реакция (температура выше 40°C, отек и гиперемия в месте введения свыше 8 см в диаметре) или осложнения на предыдущее введение гриппозных вакцин в анамнезе; 5) острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний на момент начала проведения исследования; 6) возраст менее 18 лет или более 60 лет. Критерии исключения: 1) несоблюдение протокола исследования; 2) отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Всего в исследовании приняли участие 123 вакцинированных участника (основная группа) и 47 добровольцев, не иммунизированных вакциной от гриппа. В группе вакцинированных насчитывалось 67 женщин (59,35%) и 56 (40,65%) мужчин. Средний возраст составил $38,0 \pm 11,5$ лет. В группе невакцинированных количество женщин составляло 36 человек (76,6%), мужчин — 11 человек (23,4%), средний возраст — $36 \pm 14,3$ года. Исследование проводилось на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский инсти-

тут вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Сбор данных и образцов крови. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 03-23 заседания Локального этического Комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Участники были набраны обученным медицинским персоналом с информированного согласия. Информация о демографических и клинических характеристиках участников, включая имя, возраст, пол и историю болезни, переносимость вакцинации, развитие респираторных инфекций была получена и записана посредством осмотра и консультаций на протяжении 6 месяцев.

Образцы венозной крови для серологического анализа собирали исходно (0-й день, до вакцинации) и через 28–40 дней после вакцинации. После центрифугирования по 3 мл сыворотки из каждого образца транспортировали в ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова и хранили при -50°C .

Вакцина против гриппа. Вакцина представляла собой гриппозную четырехвалентную инактивированную субъединичную адьювантную вакцину 2022 г. производства и была одобрена для использования Минздравом Российской Федерации. Препарат содержал по 5 мкг антигенов вирусов гриппа типа А (А/Виктория/2570/2019 (H1N1)pdm09-подобный вирус, А/Дарвин/9/2021 (H3N2)-подобный вирус), типа В (В/Пхукет/3073/2013(линия В/Ямагата)-подобный вирус, В/Австрия/1359417/2021 (линия В/Виктория)-подобный вирус) и 0,5 мг 1,4-этиленпиперазин бромида (полиоксидония) в одной дозе. До употребления препарат хранили с соблюдением температурного режима строго по инструкции. Вакцину в дозе 0,5 мл вводили внутримышечно в дельтовидную мышцу.

Оценка иммуногенности. Уровень штамм-специфических антител к ингибированию гемагглютинации измеряли с использованием стандартных анализов ингибирования гемагглютинации, которые проводили в соответствии со стандартными операционными процедурами. Антитела к штаммам вируса гриппа определяли методом постановки реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с применением диагностикумов гриппозных для торможения гемагглютинации сухие (ДИГ) А/Виктория/2570/2019 (H1N1)pdm09, А/Н3N2/Дарвин/9/2021, В/Пхукет/3073/2013, В/Австрия/1359417/2021, сыворотки диагностической гриппозной для реакции тормо-

жения гемагглютинации сухой (СДГ) А/Виктория/2570/2019(H1N1)pdm09, А/Н3N2/Дарвин/9/2021, В/Пхукет/3073/2013, В/Австрия/1359417/2021.

В качестве эталона оценки иммуногенности вакцины ориентировались на критерии эффективности вакцин, разработанные для стандартного взрослого человека, установленные Комитетом по Патентам медицинских продуктов (Committee for Proprietary Medicinal Products [CPMP]) — протокол CPMP/WWP/214/96:

– уровень серопротекции — процент привитых, у которых титр гемагглютинин-ингибирующих антител составляет более 1:40 к 21 дню после проведения вакцинации (должен быть более 70%);

– уровень сероконверсии или иммунологическая активность вакцины — относительное число привитых, у которых титр гемагглютинин-ингибирующих антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем (должен быть более 40%);

– фактор сероконверсии или средний геометрический прирост — повышение средних геометрических титров гемагглютинин-ингибирующих антител на 21 день по сравнению с исходным уровнем, выражающийся в кратности увеличения (должен быть более 2,5).

Оценка безопасности вакцин. За всеми участниками наблюдали в течение как минимум 30 мин после вакцинации для обеспечения безопасности и фиксации острых побочных проявлений после иммунизации (ПППИ). В период с 0 по 7 день проводился активный опрос участников по телефону. О ПППИ участники могли сообщать исследователям в течение 28 дней после вакцинации.

Статистический анализ. Проверка нормальности распределения признаков проводилась критерием Шапиро–Уилка. В результате были выявлены значительные отклонения распределения признаков от нормального. Описательная статистика уровня АТ представлена средним геометрическим титром и его 95% доверительным интервалом. Также было рассчитано геометрическое среднее кратное увеличение по сравнению с исходным уровнем (фактор сероконверсии) и его 95% доверительный интервал. Сравнение фактора сероконверсии между группами исследования проводилось с помощью критерия Манна–Уитни в случае несвязанных выборок. Для качественных признаков находили абсолютные и относительные (в %) частоты, для относительных показателей рассчитывался 95% доверительный интервал, рассчитанный по методу Вилсона. Сравнения двух групп по качествен-

Таблица 1. Уровень серопротекции к четырем штаммам вируса гриппа исходно и через 1 месяц после вакцинации в основной и контрольной группе

Table 1. Baseline and one-month post-vaccination seroprotection rate (SPR) for the four vaccine influenza virus strains in main and control groups

Штамм Strain	Уровень серопротекции исходно Baseline SPR		Уровень серопротекции через 1 месяц SPR after 1 month	
	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
H1N1	43,9% (ДИ 35,4–52,7)	42,5% (ДИ 29,5–56,7)	78,9% (ДИ 70,8–85,1)	53,2% (ДИ 39,2–66,7)
H3N2	74,8% (ДИ 66,4–81,6)	70,2% (ДИ 56,0–81,3)	94,3% (ДИ 88,7–97,2)	78,7% (ДИ 65,1–88,0)
В/Ямагата B/Yamagata	20,3% (ДИ 14,1–28,2)	14,9% (ДИ 7,4–27,7)	69,1% (ДИ 60,5–76,6)	19,1% (ДИ 10,4–32,5)
В/Виктория B/Victoria	7,3% (ДИ 3,9–13,3)	6,4% (ДИ 2,2–17,1)	48,8% (ДИ 40,1–57,5)	6,4% (ДИ 2,2–17,1)

ным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности точным критерием Фишера.

Групповые различия анализировались с использованием двустороннего t-критерия или U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных и критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных переменных, в зависимости от ситуации. Весь статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS Статистика 26.0, статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Иммуногенность. Для оценки иммуногенности инактивированной квадριвалентной вакцины со штаммовым составом, обновленным на сезон 2022–2023 гг., были проанализированы парные сыворотки 123 лиц в возрасте 18–60 лет (средний возраст $38,1 \pm 13,6$ лет), привитых с ноября 2022 г. по февраль 2023 г. в Москве.

Осенью 2022 г. до проведения вакцинации уровень серопротекции лиц в основной и контрольной группах составил: к вирусам гриппа А/Виктория/2570/2019(H1N1)pdm09 — 43,9 и 42,6%; к вирусам гриппа А/Н3N2/Дарвин/9/2021 — 74,8 и 70,2%; к вирусам В/Пхукет/3073/2013 — 20,3 и 14,9%; к вирусам гриппа В/Австрия/1359417/2021 — 7,3 и 6,4% соответственно.

Через 1 месяц после вакцинации отмечается значимый прирост уровня серопротекции ($p < 0,05$) в основной группе до 78,9% к штамму А/Виктория/2570/2019(H1N1)pdm09, 94,3% к штамму А/Н3N2/Дарвин/9/2021, 69,1% к штамму В/Пхукет/3073/13 и 48,8% к штамму В/Австрия/1359417/2021 (табл. 1).

Таблица 2. Средний геометрический титр антител (СГТ) к четырем штаммам вируса гриппа исходно и через 1 месяц после вакцинации в основной группе

Table 2. Baseline and one-month post-vaccination geometric mean titer (GMT) for the four vaccine influenza virus strains in main group

Штамм Strain	СГТ антител исходно Baseline GMT	СГТ антител через 1 месяц GMT after 1 month
H1N1	25,8 (\log_2 4,69 \pm 0,36)	105,6 (\log_2 6,72 \pm 0,52)
H3N2	63,9 (\log_2 6,00 \pm 0,18)	156,7 (\log_2 7,29 \pm 0,22)
В/Ямагата B/Yamagata	12,9 (\log_2 3,69 \pm 0,4)	49,1 (\log_2 5,62 \pm 0,6)
В/Виктория B/Victoria	6,6 (\log_2 2,72 \pm 0,48)	31,4 (\log_2 4,97 \pm 0,88)

Таблица 3. Фактор сероконверсии (ФСК) к четырем штаммам вируса гриппа через 1 месяц после вакцинации в основной и контрольной группе

Table 3. Baseline and one-month post-vaccination GMT ratio for the four vaccine influenza virus strains in main and control groups

Штамм Strain	ФСК через 1 месяц после вакцинации GMT ratio 1 month after vaccination	
	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
H1N1	4,09 (3,68–4,54)	1,27 (1,09–1,58)
H3N2	2,45 (2,31–2,60)	1,30 (1,12–1,42)
В/Ямагата B/Yamagata	3,80 (3,33–4,33)	1,13 (0,62–1,92)
В/Виктория B/Victoria	4,76 (3,87–5,47)	0,99 (0,34–1,65)

Таблица 4. Уровень сероконверсии к четырем штаммам вируса гриппа через 1 месяц после вакцинации в основной и контрольной группе

Table 4. Baseline and one-month post-vaccination seroconversion rate (SCR) for the four vaccine influenza virus strains in main and control groups

Штамм Strain	Уровень сероконверсии через 1 месяц после вакцинации SCR after 1 month	
	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
H1N1	50,4% (41,7–59,1)	8,5% (3,4–19,9)
H3N2	38,2% (30,1–47,0)	10,6% (4,6–22,6)
В/Ямагата B/Yamagata	56,1% (47,3–64,6)	6,4% (2,2–17,1)
В/Виктория B/Victoria	51,2% (42,5–59,9)	2,1% (0,4–11,1)

Средний геометрический титр антител (СГТ) до вакцинации по штамму H1N1 составлял 25,8 ($\log_2 4,69 \pm 0,36$), после вакцинации — 105,6 ($\log_2 6,72 \pm 0,52$); по штамму H3N2 — 63,9 ($\log_2 6,00 \pm 0,18$) и 156,7 ($\log_2 7,29 \pm 0,22$) до и после вакцинации соответственно; по штамму В/Ямагата — 12,9 ($\log_2 3,69 \pm 0,4$) и 49,1 ($\log_2 5,62 \pm 0,6$) до и после соответственно; по штамму В/Виктория СГТ составлял 6,6 ($\log_2 2,72 \pm 0,48$), после — 31,4 ($\log_2 4,97 \pm 0,88$) (табл. 2).

Фактор сероконверсии (ФСК) к вирусам гриппа А(H1N1), В (Виктория) и В (Ямагата) превысил необходимое минимальное значение ($p < 0,05$) и составил 4,1 (ДИ 3,68–4,54), 3,80 (ДИ 3,33–4,33) и 4,76 (ДИ 3,87–5,47) соответственно (табл. 3). ФСК к вирусу гриппа А(H3N2) после вакцинации составил 2,45, что ниже требуемого уровня в 2,50 ($p < 0,05$).

Уровни сероконверсии по отношению к штаммам А/Виктория/2570/2019(H1N1)pdm09,

Таблица 5. Местные и системные поствакцинальные реакции у добровольцев в течение 28 суток наблюдения после вакцинации

Table 5. Local and systemic post-vaccination reactions in volunteers during 28 days after vaccination

Характер поствакцинальной реакции Pattern of post-vaccination reaction	Степень выраженности Intensity	Количество добровольцев, у которых были зарегистрированы поствакцинальные реакции Number of volunteers with post-vaccination reactions	
		абс.	%
Любые реакции Any reactions	Отсутствует No reactions	78	63,4
	Присутствует Any reaction	45	36,6
Местные реакции Local reactions	Отсутствует No	93	75,6
	Слабая Mild	30	24,4
	Средняя Medium	0	0
	Сильная Serious	0	0
Системные реакции Systemic reactions	Отсутствует No reactions	109	88,6
	Слабая Mild	14	11,4
	Средняя Medium	0	0
	Сильная Serious	0	0
Местные и системные реакции Local and systemic reactions		5	4,1

В/Пхукет/3073/2013 и В/Австрия/1359417/2021 составили 56,1, 50,4 и 51,2% соответственно. Уровень сероконверсии к вирусу гриппа А(Н3N2), аналогично ФСК, был минимален среди четырех штаммов ($p < 0,05$) и равнялся 38,2% (табл. 4).

Безопасность. Местные поствакцинальные реакции проявлялись в виде болезненности, покраснения и припухлости в месте введения препарата (табл. 5). Реакции слабой степени выраженности были выявлены у 30 (24,4%) привитых. Системные поствакцинальные реакции проявлялись в виде общего недомогания, ринита, миалгии, повышения температуры тела, увеличения региональных лимфоузлов, утомляемости и сонливости. Реакции слабой степени выраженности были выявлены у 14 (11,4%) привитых. Сочетание местной и общей реакции встречалось в 5 (4,1%) случаях. В 78 (63,4%) случаях переносимость вакцинации была хорошей, поствакцинальные реакции отсутствовали. В целом у 45 участников (36,6%) возникли местные и общие реакции в течение 28 дней после вакцинации.

В течение месяца не возникло никаких тяжелых поствакцинальных реакций или событий, требующих медицинского вмешательства, все реакции купировались самостоятельно в течение 1–3 дней с момента вакцинации без применения медикаментозных препаратов, либо с применением НПВС.

Обсуждение

Большая часть современных исследований посвящена иммуногенности тех или иных вакцин среди различных когорт пациентов, влиянию различных факторов на показатели поствакцинального ответа. Имеющиеся данные, свидетельствующие об иммунологической эффективности вакцинации против гриппа, подтверждаются полученными нами результатами. Обновляющийся каждый год состав вакцин против гриппа, а также различная интенсивность циркуляции штаммов является ограничивающим фактором для экстраполяции результатов настоящего исследования.

Перед проведением вакцинации против гриппа между группами вакцинированных и невакцинированных не наблюдалось различий в состоянии гуморального иммунитета — доли исходно серопозитивных лиц в группе привитых и непривитых для всех штаммов (А/Виктория/2570/2019(Н1N1)pdm09, А/Н3N2/Дарвин/9/2021, В/Пхукет/3073/13 и В/Австрия/1359417/2021) были сопоставимы.

Закономерно, что после вакцинации, проведенной в преддверии следующего эпидсезона осенью 2022 г., реакция на все новые штаммы

в группе вакцинированных значительно превышала таковую в группе непривитых лиц по трем критериям иммуногенности.

Данные, полученные в ходе нашего исследования, свидетельствуют о сниженном иммунном ответе на вирусы гриппа В по сравнению с таковым для вирусов гриппа А обоих субтипов по значениям фактора сероконверсии. По показателю уровня сероконверсии обнаружена схожая закономерность: уровень сероконверсии к гриппу А (Н3N2) равнялся 38,2% (ДИ 30,1–47,0%), что значительно меньше такового к гриппу В/Пхукет/3073/13 (ДИ 47,3–64,6%), и с большей вероятностью связано с преобладанием циркуляции вирусов гриппа А по сравнению с вирусами гриппа В. В настоящем исследовании отмечен низкий уровень серопротекции к штамму В/Виктория.

Результаты отечественных исследований иммуногенности вакцин от гриппа, проведенные с периодом с 2018 по 2022 г., свидетельствуют о вариативности показателей иммуногенности в зависимости от региона и периода.

Закономерность, описанная выше, прослеживалась также в ранее проведенных отечественных и зарубежных исследованиях: в Санкт-Петербурге среди людей 18–60 лет, вакцинированных неадъювантной трехвалентной вакциной в сезон 2019–2020 гг., все показатели иммуногенности для штамма типа В/Виктория не достигли необходимых значений [1]. Многоцентровое российское исследование среди взрослых ($n = 82$), вакцинированных от гриппа неадъювантной трехвалентной вакциной осенью 2020 г., выявило нормативный уровень сероконверсии и прирост СГТ для штаммов А(Н1N1), А(Н3N2) и В/Виктория. Показатель серопротекции оказался низок для всех четырех штаммов [4].

Индийское рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в 2018 г. среди вакцинированных неадъювантной четырехвалентной вакциной от гриппа лиц от 18 до 60 лет, установило, что уровень сероконверсии был низким только для штамма линии В/Ямагата [6]. Эти результаты согласуются с данными настоящего исследования о сниженной иммуногенности компонентов вирусов гриппа В по сравнению с компонентами вируса гриппа А в составе инактивированных вакцин. Исходя из полученных нами данных, и в группе вакцинированных, и в группе непривитых наиболее низкий показатель серопротекции выявлен для штамма В/Австрия/1359417/2021 Викторианской линии. Вирусы, принадлежащие к Ямагатской линии, ввели в состав вакцин в 2019 г. Малая доля исходно серопозитивных лиц к гриппу В/Австрия/1359417/2021 свидетельствует о низкой активности циркуляции штаммов данной линии в течение всего периода наблюдения.

Кроме того, среди участников наблюдался низкий уровень развития поствакцинальных реакций любой степени тяжести (36,6%), при этом побочных проявлений после иммунизации средней и тяжелой степени не наблюдалось.

Заключение

Результаты этого исследования показывают, что четырехвалентная инактивированная субъ-

единичная адьювантная вакцина против гриппа была иммуногенна и хорошо переносилась участниками исследования, набранными в Москве. Иммуногенная активность вакцины, оцененная с помощью реакции торможения геммагглютинации (РТГА), при однократной внутримышечной иммунизации добровольцев 18–60 лет соответствовала требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным сезонным вакцинам как минимум по одному критерию.

Список литературы/References

1. Бузицкая Ж.В., Попов А.Б., Романовская-Романько Е.А., Сергеева М.В., Варюшина Е.А., Ерофеева М.К., Стукова М.А., Лиознов Д.А. Оценка гуморального иммунного ответа у детей при иммунизации разными типами инактивированных гриппозных вакцин в сезон 2019–2020 года // Медицинская иммунология. 2023. Т. 25, № 4. С. 751–758. [Buzitskaya Zh.V., Popov A.B., Romanovskaya-Romanko E.A., Sergeeva M.V., Varyushina E.A., Erofeeva M.K., Stukova M.A., Lioznov D.A. Assessment of the humoral immune response in children after immunization with different types of inactivated influenza vaccines in the 2019–2020 season. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, vol. 25, no. 4, pp. 751–758. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-AOT-2737
2. Еженедельный бюллетень по гриппу. СПб.: ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Weekly flu bulletin. St. Petersburg: Smorodintsev Research Institute of Influenza. (In Russ.)] URL: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics (10.01.2024)
3. Костинов М.П. Вакцинация взрослых — от стратегии к тактике. Руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2020. 248 с. [Kostinov M.P. Adult vaccination: from strategy to tactics. Guide for physicians. Moscow: MDV Group, 2020. 248 p. (In Russ.)]
4. Кривицкая В.З., Кузнецова Е.В., Майорова В.Г., Петрова Е.Р., Соминина А.А., Даниленко Д.М. Влияние вакцинации против гриппа на уровень специфического гуморального иммунитета здоровых лиц // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 127–141. [Krivitskaya V.Z., Kuznecova E.V., Maiorova V.G., Petrova E.R., Sominina A.A., Danilenko D.M. Influenza vaccination influencing level of specific humoral immunity in healthy individuals. *Infektsiya i иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 127–141. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-IVI-1750
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 195 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2023. 195 p. (In Russ.)]
6. Basu I., Agarwal M., Shah V., Shukla V., Naik S., Supe P.D., Srivastava M.K., Giriraja K.V., Pinjar P., Mishra P.K., Joshi S., Vijayakumar R., van de Witte S. Immunogenicity and safety of two quadrivalent influenza vaccines in healthy adult and elderly participants in India — a phase III, active-controlled, randomized clinical study. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2022, vol. 18, no. 1, pp. 1–10. doi: 10.1080/21645515.2021.1885278
7. Gomez G.B., Mahé C., Chaves S.S. Uncertain effects of the pandemic on respiratory viruses. *Science*, 2021, vol. 372, iss. 6546, pp. 1043–1044. doi: 10.1126/science.abh3986
8. Olsen S.J., Azziz-Baumgartner E., Budd A.P., Brammer L., Sullivan S., Pineda R.F., Cohen C., Fry A.M. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic—United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *Am. J. Transplant.*, 2020, vol. 20, no. 12, pp. 3681–3685. doi: 10.1111/ajt.16381
9. Sullivan S.G., Carlson S., Cheng A.C., Chilver M.B., Dwyer D.E., Irwin M., Kok J., Macartney K., MacLachlan J., Minney-Smith C., Smith D., Stocks N., Taylor J., Barr I.G. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. *Euro Surveill.*, 2020, vol. 25, no. 47: pii 2001847. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.47.2001847
10. Quan C., Zhang Z., Ding G., Sun F., Zhao H., Liu Q., Ma C., Wang J., Wang L., Zhao W., He J., Wang Y., He Q., Carr M.J., Wang D., Xiao Q., Shi W. Seroprevalence of influenza viruses in Shandong, Northern China during the COVID-19 pandemic. *Front. Med.*, 2022, vol. 16, no. 6, pp. 984–990. doi: 10.1007/s11684-022-0930-5
11. WHO. Influenza laboratory surveillance information. Virus detections by subtype reported to FluNet. URL: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZTkxODcyOTEzZjA5YS00ZmI0LWZkZGUtODIxNGI1OTE3YjM0IiwidCI6ImYyMTBjMG13LWJkMjQ0NGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCI0ImMiOjI0> (10.01.2024)
12. WHO. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 2023. URL: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) (10.01.2024)

Авторы:

Юшкова С.В., аспирант кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования (ИПО) ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Костинов М.П., заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия; зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Гладкова Л.С., к.м.н., зам. главного врача больницы по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; доцент кафедры эпидемиологии и социальной гигиены Института медико-социальных технологий ФГБУ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

Камелева А.А., к.м.н., врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Париса Лумумбы Минобрнауки РФ, Москва, Россия;

Качнова А.С., врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

Костинова А.М., ассистент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия; врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

Соловьева И.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия;

Андреева Н.П., к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий в медицине ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия;

Дагиль Ю.А., к.б.н., научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;

Настаева Н.Ю., врач-эпидемиолог ФГБУЗ Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства РФ, г. Новороссийск, Россия;

Крюкова Н.О., ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия;

Локтионова М.Н., к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия; старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия.

Authors:

Iushkova S.V., PhD Student, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies of Professional Education Institute, I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

Kostinov M.P., Honored Scientist of the Russian Federation, RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Head of the Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Gladkova L.S., PhD (Medicine), Deputy Head Physician for Sanitary and Epidemiology, D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation; Associate Professor, Department of Epidemiology and Social Hygiene, National Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation;

Kameleva A.A., PhD (Medicine), Allergist-Immunologist, Consultative and Diagnostic Department, D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Adaptation of the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute, Russian University of Peoples' Friendship named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation;

Kachnova A.S., Allergist-Immunologist, Consultative and Diagnostic Department, D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation;

Kostinova A.M., Assistant Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Allergist-Immunologist, D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation;

Solovyeva I.L., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatrics, faculty of medicine named after T.Z. Biktimirov Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation;

Andreeva N.P., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Healthcare Organization and Information Technologies in Medicine, Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation;

Dagil Yu.A., PhD (Biology), Researcher, National Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation;

Nastaeva N.Yu., Epidemiologist, Novorossiysk Clinical Center of Federal Medical Biological Agency, Novorossiysk, Russian Federation;

Kryukova N.O., Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatrics Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation;

Loktionova M.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Natural Focal Infections, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), Moscow, Russian Federation.