

# Вакцинопрофилактика гриппа у детей раннего возраста — обзор фактических данных

В. А. Булгакова<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-4861-0919, irvilbulgak@mail.ru

Л. Р. Селимзянова<sup>1-3</sup>, ORCID: 0000-0002-3678-7939, lilysir@mail.ru

Т. Е. Привалова<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-4680-2925, privalova-tatyana@yandex.ru

Д. А. Юсупова<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0002-6822-5383, dilyara.yus1997@mail.ru

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей, Научно-клинический центр № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского; 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 91

<sup>4</sup> Акционерное общество «Международный биотехнологический центр «Генериум»; 601125, Россия, Владимирская область, Петушинский район, поселок Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273

**Резюме.** Грипп является высококонтагиозной вирусной инфекцией и представляет собой серьезное бремя, особенно для детей в возрасте до 5 лет из-за повышенного риска тяжелого течения заболевания и госпитализации. Связанная с гриппом детская смертность в доковидный период регистрировалась ежегодно. Самый высокий уровень смертности регулярно регистрировался среди детей младшего возраста и особенно детей в возрасте до 6 месяцев. Доказано, что вакцинопрофилактика гриппа у детей младшего возраста безопасна и эффективна. Вакцинация против гриппа детей раннего возраста не только защищает эту уязвимую возрастную группу, но и является важным способом снижения передачи гриппа другим лицам из группы риска, а также сокращает использование медицинских услуг, включая применение антибиотиков. Иммунизация против гриппа в текущих эпидемиологических условиях особенно актуальна, поскольку в продолжающуюся пандемию COVID-19 невозможно предсказать интенсивность и сроки предстоящего сезонного подъема гриппа. Для профилактики гриппа у детей применяется любая лицензированная противогриппозная вакцина, соответствующая показаниям, однако в современных условиях приоритетом в профилактике гриппа является использование четырехвалентных вакцин, обеспечивающих развитие наиболее устойчивого иммунного ответа против ключевых штаммов вирусов гриппа. В четырехвалентные противогриппозные вакцины включены два штамма гриппа В линий Yamagata и Victoria в дополнение к штаммам гриппа А (H1N1) и H3N2). Исследования показали, что иммунизация четырехвалентной вакциной, в том числе детей раннего возраста, хорошо переносится и эффективно защищает от любых циркулирующих и антигенно совпадающих штаммов вирусов гриппа. Четырехвалентная инактивированная гриппозная вакцина российского производства полного цикла для профилактики сезонного гриппа — первая в Российской Федерации квадриквакцина, одобренная к применению для иммунизации от гриппа детей с 6 месяцев и беременных. Вакцина соответствует всем рекомендациям Всемирной организации здравоохранения по составу и количеству гемагглютинина штамма вируса гриппа — содержит по 15 мкг гемагглютинина вируса гриппа каждого штамма (A(N1N1), A(N3N2), В линия Yamagata, В линия Victoria); не содержит иммуномодуляторов, адъювантов и консервантов; соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации.

**Ключевые слова:** дети, грипп, вакцинация, четырехвалентная вакцина.

**Для цитирования:** Булгакова В. А., Селимзянова Л. Р., Привалова Т. Е., Юсупова Д. А. Вакцинопрофилактика гриппа у детей раннего возраста — обзор фактических данных // Лечащий Врач. 2022; 10 (25): 55-61. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.009

## Immunisation of young children against influenza — evidence review

Vilya A. Bulgakova<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-4861-0919, irvilbulgak@mail.ru

Liliya R. Selimzyanova<sup>1-3</sup>, ORCID: 0000-0002-3678-7939, lilysir@mail.ru

Tatyana E. Privalova<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-4680-2925, privalova-tatyana@yandex.ru

Dilyara A. Yusupova<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0002-6822-5383, dilyara.yus1997@mail.ru

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Pediatrics and Child Research Institute, Scientific and Clinical Center No. 2 of the Federal State Budgetary Scientific Institution Petrovsky National Research Centre of Surgery; 10 b. 1 Fotieva str., Moscow, 119333, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125310, Russia

<sup>4</sup> International Biotechnological Center «Generium» Joint Stock Company; building 273 Zavodskaya str., Volginsky settlement, Petushinsky district, Vladimir region, 601125, Russia

**Abstract.** Influenza is a highly contagious viral infection and poses a serious burden, especially for children under 5 years of age due to an increased risk of severe illness and hospitalization. Influenza-related infant mortality during the pre-Covid period was reported annually. The highest mortality rate was regularly recorded among young children and especially children under the age of 6 months. Influenza vaccination in young children has been proven to be safe and effective. Influenza vaccination of young children not only protects this vulnerable age group, but is also an important way to reduce the transmission of influenza to others at risk, as well as reduce the use of healthcare services, including the use of antibiotics. Immunization against influenza in the current epidemiological conditions is especially relevant, since during the ongoing COVID-19 pandemic, it is impossible to predict the intensity and timing of the upcoming influenza seasonal rise. To prevent influenza in children, any licensed influenza vaccine that meets the indications is used, however, in modern conditions, the priority in influenza prevention is the use of quadrivalent vaccines that ensure the development of the most stable immune response against key strains of influenza viruses. Quadrivalent influenza vaccines include two influenza B strains of the Yamagata and Victoria B lines in addition to influenza A strains (H1N1 and H3N2). Studies have shown that immunization with the quadrivalent vaccine, including in young children, is well tolerated and effectively protects against any circulating and antigenically matched strains of influenza viruses. Russian-made quadrivalent inactivated full-cycle influenza vaccine for the prevention of seasonal influenza is the first quadrivaccine in the Russian Federation approved for use in influenza immunization of children from 6 months of age and pregnant women. The vaccine complies with all World Health Organization recommendations on the composition and amount of hemagglutinin of an influenza virus strain – it contains 15 µg of influenza virus hemagglutinin of each strain (A(N1N1), A(N3N2), B line Yamagata, B line Victoria); does not contain immunomodulators, adjuvants and preservatives; meets the immunogenicity criteria for inactivated influenza vaccines adopted in the European Union and the Russian Federation.

**Keywords:** children, influenza, vaccination, quadrivalent vaccine.

**For citation:** Bulgakova V. A., Selimzyanova L. R., Privalova T. E., Yusupova D. A. Immunisation of young children against influenza – evidence review // *Lechaschi Vrach.* 2022; 10 (25): 55-61. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.009

**В**акцинация против гриппа (ВПГ) входит в Национальный календарь профилактических прививок РФ (утвержден Приказом Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н) [1]. В соответствии с указанным документом возможность бесплатной вакцинации против гриппа имеют лица в возрасте 6 месяцев и старше. Это прежде всего категории граждан из перечисленных групп риска, которым ВПГ уменьшает шансы заболеть:

- дети с 6 месяцев до 18 лет;
- обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования;
- беременные;
- взрослые старше 60 лет;
- пациенты с хроническими заболеваниями;
- взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (сотрудники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы и сферы предоставления услуг); сотрудники правоохранительных органов и государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу; работники организаций социального обслуживания и многофункциональных центров; государственные гражданские и муниципальные служащие;
- подлежащие призыву на военную службу;
- в 2021 г. добавилась новая категория – переболевшие COVID-19, поскольку, по данным исследований, грипп также опасен для них, поскольку реакция иммунной системы на инфицирование его вирусом может быть критичной [2].

В доковидный период число детей, ежегодно болевших острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), регистрировалось примерно на уровне 80–120 тыс. заболеваний на 100 тыс. населения детского возраста (что в 3,3–6 раз

выше, чем у взрослых) и не имело тенденции к снижению [3]. При этом частота встречаемости зарегистрированных случаев гриппа у детей (в перерасчете на 100 тыс.) была в 1,9–2,8 раза выше, чем у всего населения. Спектр возбудителей ОРВИ был разным, обусловленным сезоном и возрастом: у дошкольников преобладали адено-, рино-, РС-, парагриппозный вирусы, у школьников – адено- и метапневмовирусы; в 25–30% случаев наблюдалось одновременное присутствие нескольких возбудителей (микст-инфекция). Вирусы гриппа доминировали у пациентов любого возраста во время эпидемического подъема этой инфекции.

К настоящему времени основной причиной заболеваемости и смертности от сезонного гриппа являются циркулирующие среди населения с конца 60-х годов прошлого столетия штаммы гриппа А(H3N2), за ними следуют штаммы гриппа В и штаммы А(H1N1). В начале 1980-х годов вирусы гриппа В разделились на две антигенно различные линии (В/Yamagata и В/Victoria) и в последние годы эти линии одновременно циркулируют по всему миру и вызывает эпидемии каждые 2–4 года [4].

Бремя гриппозной инфекции у детей раннего возраста значительно. Известно, что дети младше 5 лет, особенно младше 2 лет, и дети с определенными сопутствующими заболеваниями подвергаются повышенному риску госпитализации и осложнений [5, 6]. Около 10% госпитализированных младенцев и детей нуждаются в уходе в отделении интенсивной терапии, а некоторые даже ранее здоровые дети болеют крайне тяжело, в том числе и с летальным исходом [7, 8]. В допандемичный по COVID-19 период детская смертность, связанная с гриппом, регистрировалась ежегодно [9]. Самый высокий ее уровень регулярно регистрировался среди детей младшего возраста и особенно – в возрасте до 6 месяцев.

Поэтому повышение уровня вакцинации детей, беременных и осуществляющих уход за младенцами может снизить детскую смертность, связанную с гриппом [10].

В эпидемиологическом сезоне 2020/2021 гг., совпавшем с пандемией новой коронавирусной инфекции (НКИ), вызванной распространением вируса *SARS-CoV-2* по всему миру, заболеваемость гриппом практически не регистрировалась, что, возможно, было связано с высоким уровнем охвата вакцинацией, эпидемиологическими характеристиками респираторных вирусов во время пандемии, биологической конкуренцией между вирусами гриппа и *SARS-CoV-2*, а также строгими мерами контроля и защиты (ношение масок, дезинфекция, самоизоляция, соблюдение дистанции), направленными на предупреждение распространения инфекции [11]. Однако в завершившемся эпидсезоне 2021/2022 гг. эпидемиологическая ситуация полностью изменилась — распространение вирусов гриппа в России и мире значительно повысилось по сравнению с сезоном 2020/2021 гг. и его масштаб приблизился к уровню, наблюдавшемуся до пандемии COVID-19. В циркуляции наблюдалось абсолютное доминирование гриппа А(*H3N2*) и спорадическое выявление вирусов гриппа типа В и субтипа А(*H1N1*)*pdm09*. Обычно сезонный подъем заболеваемости гриппом фиксируется в декабре-январе, но в 2021 году первые случаи заболеваемости гриппом в России выявлялись лабораторно уже в августе и сентябре. Всего за два месяца осени 2021 г. ГНЦ ВБ «Вектор» полностью лабораторно подтвердил свыше 100 случаев гриппа А(*H3N2*) в 18 субъектах РФ. За последние 10 лет впервые была зарегистрирована вспышечная заболеваемость гриппом в столь ранние сроки [12].

Таблица

**Состав противогриппозных вакцин на сезон 2022/2023 гг. [14, адаптировано] / Influenza Vaccine Composition for the 2022-2023 Season [14, adapted]**

<b>Штаммы вируса гриппа в составе вакцин</b>	
<b>Состав четырехвалентных вакцин сезона 2022/2023 гг.</b>	
<b>Вакцины, культивируемые на куриных эмбрионах</b>	
Грипп А	А/Victoria/2570/2019 ( <i>H1N1</i> ) <i>pdm09</i> -подобный вирус; А/Darwin/9/2021 ( <i>H3N2</i> )-подобный вирус
Грипп В	В/Austria/1359417/2021 (линия В/Victoria)-подобный вирус; В/Phuket/3073/2013 (линия В/Yamagata)-подобный вирус
<b>Вакцины, культивируемые на клеточных линиях, или рекомбинантные вакцины</b>	
Грипп А	А/Wisconsin/588/2019 ( <i>H1N1</i> ) <i>pdm09</i> -подобный вирус; А/Darwin/6/2021 ( <i>H3N2</i> )-подобный вирус
Грипп В	В/Austria/1359417/2021 (линия В/Victoria)-подобный вирус; В/Phuket/3073/2013 (линия В/Yamagata)-подобный вирус
<b>Состав трехвалентных вакцин сезона 2022/2023 гг.</b>	
<b>Вакцины, культивируемые на куриных эмбрионах</b>	
Грипп А	А/Victoria/2570/2019 ( <i>H1N1</i> ) <i>pdm09</i> -подобный вирус; А/Darwin/9/2021 ( <i>H3N2</i> )-подобный вирус
Грипп В	В/Austria/1359417/2021-подобный вирус (линия В/Victoria)
<b>Вакцины, культивируемые на клеточных линиях, или рекомбинантные вакцины</b>	
Грипп А	А/Wisconsin/588/2019 ( <i>H1N1</i> ) <i>pdm09</i> -подобный вирус; А/Darwin/6/2021 ( <i>H3N2</i> )-подобный вирус
Грипп В	В/Austria/1359417/2021-подобный вирус (линия В/Victoria)

В этом году ситуация может оказаться серьезнее, так как ожидается циркуляция нового вируса гриппа подтипа А(*N3N2*) — А/Darwin/9/2021 и вируса типа В линии *Victoria B/Austria/1359417/2021*, раньше в популяции они не встречались, а иммунитет к ним у населения отсутствует. Кроме того, в мире продолжают циркулировать штаммы вируса гриппа, подобные тому, который вызвал пандемию в 2009–2010 годах, — А(*N3N2*) — А/Darwin/9/2021 (свиной грипп). Он считается одним из опасных, так как может вызывать вирусную пневмонию и довольно тяжелое течение болезни [13].

Поэтому штаммовый состав вакцин для начавшегося нового сезона 2022/2023 гг. существенно изменился — в трехвалентной вакцине заменены два штамма из трех, включенных в вакцину предыдущего сезона, в четырехвалентной — два штамма (табл.). В обновленный состав вакцин, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для стран Северного полушария, включены антигены штаммов вирусов, которые ожидаются в предстоящем эпидемическом сезоне: А(*N3N2*) — А/Darwin/9/2021 и В линии *Victoria B/Austria/1359417/2021*, антиген вируса А(*H1N1*)*pdm09* — А/Victoria/2570/2019 остался неизменным [14].

Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ в сезоне 2022/2023 гг. рекомендовано достичь охвата иммунизацией против гриппа не менее 60% от численности населения страны и не менее 75% входящих в группы риска, предусмотренные Национальным календарем, что позволит снизить заболеваемость, долю тяжелых случаев гриппа и число осложнений, связанных с этим заболеванием, что также уменьшит нагрузку на лечебную сеть в период эпидемического подъема заболеваемости [15].

Несмотря на то, что всеобщая и ежегодная вакцинация против гриппа рекомендуется всем начиная с 6 месяцев, особое внимание следует уделить охвату ею детей из групп высокого риска и уязвимых по состоянию здоровья пациентов, а также контактирующих с ними в семье и опекунов.

В состав современных вакцин против гриппа, применяемых на территории РФ для иммунизации населения, входят только фрагменты генетического материала рекомендованных ВОЗ штаммов вирусов гриппа А(*N1N1*), А(*N3N2*) и В, поэтому вакцины не могут вызвать гриппозную инфекцию. Но этих коротких участков генома вирусов достаточно, чтобы в организме человека сформировался иммунный ответ [16].

Вакцинация современными противогриппозными вакцинами безопасна и для страдающих аллергическими заболеваниями, что особенно актуально для детей, в т. ч. раннего возраста [17]. Интернациональный консенсус «Аллергия и вакцинация» (International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines, 2016), основываясь на рекомендации ведущих экспертов международных аллергологических сообществ, констатирует, что ВПГ абсолютно безопасна для имеющих указание в анамнезе на аллергию к куриному белку [18]. Предварительное аллергологическое тестирование на определение специфических IgE, а также кожное тестирование непосредственно перед вакцинацией не требуются. Единственным абсолютным противопоказанием для ее проведения является острая аллергическая реакция на предыдущее введение вакцины [18, 19].

Международные исследования подтвердили эффективность иммунизации детей раннего возраста против гриппа. Так, проведенное в Японии исследование показало, что эффективность ВПГ у детей от 6 месяцев до 6 лет составляет от 42% до 69% в зависимости от соответствия вакцинных штаммов циркулирующим в эпидсезон вирусам; по оцен-