

# Одновременное введение инактивированных вакцин против сезонного гриппа и вакцин от COVID-19

## Временное руководство

21 октября 2021 г.



Всемирная организация  
здравоохранения

Европейское региональное бюро

### Справочная информация

Данное временное руководство было разработано на основе рекомендаций, выпущенных Стратегической консультативной группой экспертов (СКГЭ) по иммунизации на своем совещании 7 октября 2021 г. (1).

Заявления о заинтересованности сторон были получены от всех внешних участников и проанализированы на предмет любых конфликтов интересов и необходимые меры были приняты. Краткую информацию обо всех заявленных интересах можно найти на [веб-сайте совещания СКГЭ](#) и на [веб-сайте рабочей группы СКГЭ](#).

Данное руководство основано на доказательных данных, изложенных в настоящем документе и представленных вниманию СКГЭ 7 октября 2021 г.

Все справочные документы доступны на веб-сайте СКГЭ, посвященном вопросам, связанным с COVID-19: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

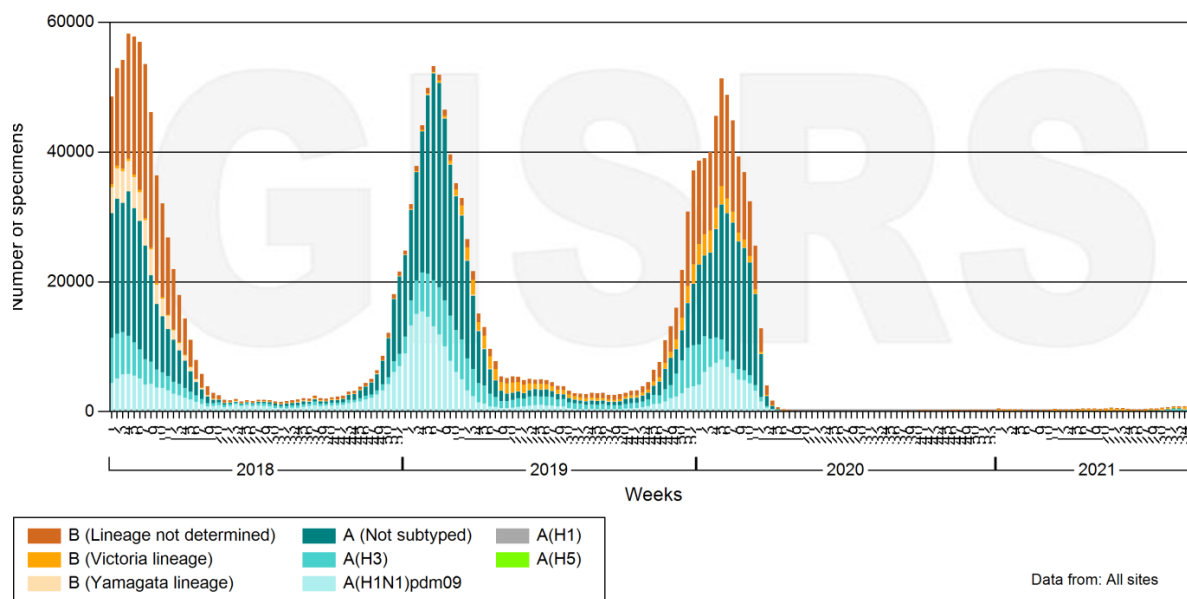
### Методы

СКГЭ разработала тщательный методологический процесс по подготовке и актуализации рекомендаций на основании принципов доказательной медицины. Подробное описание методологических процессов можно найти в руководстве СКГЭ по разработке научно обоснованных рекомендаций в отношении вакцин (2). При поддержке ВОЗ и Организации Кокрановского сотрудничества идет постоянный обзор доказательных данных по вакцинам от COVID-19, на основании которого ведется поиск подходящих рандомизированных контролируемых клинических исследований. Актуализируемая карта и информация, содержащая синтез доказательных данных, доступны на веб-сайте COVID-NMA: <https://covid-nma.com/>.

### Текущая ситуация

С тех пор как в январе 2020 года вспышка заболевания COVID-19 была объявлена чрезвычайной ситуацией в общественном здравоохранении, имеющей международное значение, вирус продолжает распространяться по всему миру, оказывая колоссальное воздействие на здоровье и благополучие каждого человека и целых стран и став причиной серьезных социальных и экономических потрясений. Для сдерживания передачи COVID-19 страны продолжают реализовывать ряд масштабных мер в общественном здравоохранении и социальном секторе, среди которых физическое дистанцирование и ношение защитных масок.

Как показано на Рисунке 1, по данным вирусологического эпиднадзора из Глобальной системы эпиднадзора за гриппом и ответных мер (GISRS), в период пандемии COVID-19 выявление вируса гриппа во всем мире резко сократилось, что может объясняться реализацией мер по профилактике и ограничению распространения COVID-19. Такое сокращение не является следствием ослабленных или отсутствующих систем эпиднадзора, поскольку в ходе пандемии COVID-19 эпиднадзор за гриппом сохранялся или быстро восстанавливался.

**Рисунок 1. Глобальная циркуляция вирусов гриппа в 2018-2021 гг. (количество образцов, положительных на вирус гриппа, по подтипам).**

Источник данных : [FluNet \(www.who.int/tools/flunet\)](http://www.who.int/tools/flunet), [GISRS](http://gisrs.org)

В северном полушарии приближается сезон гриппа 2021-22, и потенциальное одновременное распространение вирусов, вызывающих COVID-19 и грипп, может стать дополнительным бременем для систем здравоохранения, особенно по мере того, как ослабевают ограничительные меры в общественном здравоохранении и социальной сфере. Также неясно, как потенциально пониженный популяционный иммунитет, причиной которого стала недостаточная подверженность вирусу гриппа в 2020 и 2021 гг., отразится на заболеваемости гриппом в текущем и следующем сезонах.

#### Соображения, касающиеся одновременного введения вакцин

В настоящее время во многих странах реализация программ вакцинации против COVID-19 и против вируса сезонного гриппа идет параллельно. Введение обеих вакцин гражданам в рамках одной прививочной сессии имело бы ряд преимуществ. Для пациента это сократило бы количество необходимых визитов в медучреждение и обеспечило бы своевременную защиту от обеих болезней, и эти индивидуальные преимущества могли бы способствовать увеличению охвата обеими вакцинами. Для программы иммунизации и системы здравоохранения одновременная вакцинация упростила бы практическую реализацию программ и уменьшила общую нагрузку на услуги здравоохранения.

До недавнего времени отсутствовали какие-либо доказательные данные относительно одновременного введения вакцин от COVID-19, включенных в перечень ВОЗ для использования в экстренных ситуациях (ИЭС); поэтому ВОЗ изначально рекомендовала соблюдать 14-дневный интервал между введением вакцин от COVID-19 и любыми другими вакцинами.

Накопленные на сегодняшний день ограниченные данные позволяют предположить, что одновременное введение вакцин от COVID-19 с другими инактивированными вакцинами допустимо с точки зрения иммуногенности и реактогенности. Тем не менее у населения появляется обеспокоенность, в частности относительно возможного увеличения реактогенности вакцин от COVID-19 и противогриппозных вакцин при их введении на одной прививочной сессии, так как некоторые вакцинные продукты против COVID-19 уже продемонстрировали свою высокую реактогенность даже при индивидуальном введении.

Сейчас получены новые данные относительно совместного введения противогриппозных вакцин и вакцин против COVID-19. С учетом этих данных, на своем совещании в октябре 2021 г. СКГЭ пересмотрела вопрос об одновременной вакцинации (1).

#### Доказательные данные

На текущий момент в качестве препринтов доступны две публикации, в которых рассматривается вопрос одновременного введения двух утвержденных в перечне ИЭС ВОЗ вакцин от COVID-19 (3) и одной, на сегодняшний день не включенной в этот перечень вакцины от COVID-19, (4) вместе с вакцинами против сезонного гриппа. Данные публикации еще не прошли процедуру рецензирования; поэтому внешняя независимая оценка потенциальных слабых сторон в допущениях, методах и выводах не проводилась. Принимая во внимание скудность имеющихся доказательств и обеспокоенность населения относительно возможной новой волны гриппа в ближайшие месяцы, СКГЭ посчитала важным рассмотреть все имеющиеся данные, включая данные по вакцинам от COVID-19, (пока еще) не включенным в перечень ИЭС.

В исследовании ComFluCOV проводилась оценка безопасности и иммуногенности одновременного введения вакцины от COVID-19 AstraZeneca ChAdOx1-S [рекомбинантной] или вакцины Pfizer/BioNTech BNT162b2 и вакцин против сезонного гриппа (3).

В это многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование Фазы 4 было включено 679 добровольцев в возрасте 18 лет и старше из Англии и Уэльса, которые уже получили одну дозу вакцины ChAdOx1-S [рекомбинантной] или BNT162b2. Через процедуру рандомизации, 340 участников были распределены в группу для одновременного введения вакцины против гриппа и вакцины от

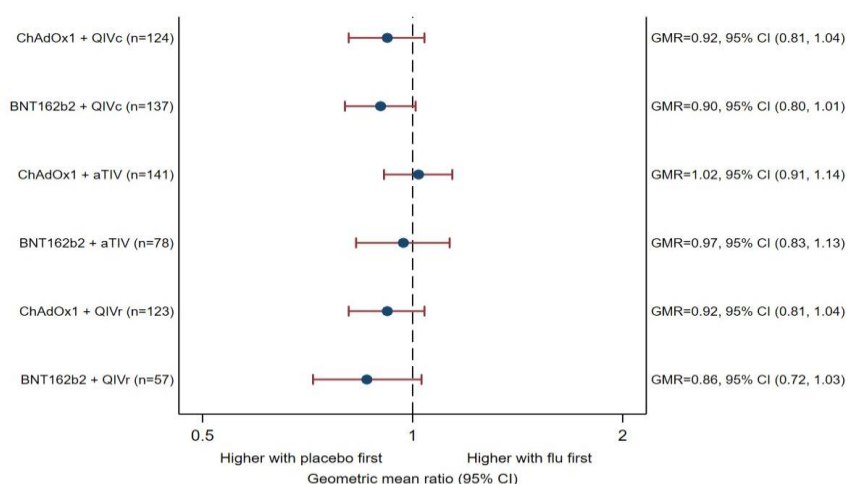
COVID-19 и 339 участников – в группу, получавшую плацебо и вакцину от COVID-19. Вакцина против гриппа вводилась участникам исследования вместе со второй дозой вакцины от COVID-19. Участники исследования в возрасте 65 лет и старше получали адъювантную трехвалентную противогриппозную вакцину (aTIV), а участники моложе 65 лет – четырехвалентную вакцину на основе клеточной культуры (QIVc) или рекомбинантную четырехвалентную вакцину (QIVr).

Всего у 651 из 679 (96%) участников регистрировалась одна или более ожидаемая системная реакция. У 254 из 330 (77%) участников в группе с одновременным получением вакцины против COVID-19 и вакцины против гриппа регистрировалась одна или более ожидаемая системная реакция в течение семи дней после вакцинации, в то время как в группе, получавшей только вакцину от COVID-19, такие реакции регистрировались у 239 из 321 (74,5%) участников. Во всех группах реакции были в основном слабые или умеренные.

В качестве первичной конечной точки использовалась одна или более ожидаемая системная реакция, о которой участник сообщал в течение 7 дней после первой вакцинации(й) в рамках исследования, при этом различие <25% считалось не меньшей эффективностью. Было установлено, что одновременное введение данных двух вакцин имеет не меньшую эффективность, чем введение одной лишь вакцины от COVID-19 в четырех когортах участников исследования, получавших: ChAdOx1/QIVc, BNT162b2/QIVc, BNT162b2/aTIV и ChAdOx1/QIVr; в двух других когортах, ChAdOx1/aTIV и BNT162b2/QIVr, верхний предел 95% доверительного интервала (ДИ) лишь незначительно превышал 25%-й допустимый предел не меньшей эффективности (ChAdOx1/aTIV: 10,3% (-5,44%, 26,0%) и BNT162b2/QIVr: 6,75% (-11,8%, 25,3%)).

Средние геометрические значения титров (СГТ) антител класса IgG к S-белку, измеряемые на 21-й день после получения вакцины ChAdOx1 или BNT162b2, были аналогичными у всех когорт участников, которым одновременно вводились две вакцины и которые получали только вакцину от COVID-19 (Рисунок 2).

**Рисунок 2. Соотношение СГТ антител класса IgG к S-белку у участников, получавших вакцину от COVID-19 с/без противогриппозной вакцины.**



Первый визит (день 0): участники получили сначала плацебо = только вакцина от COVID-19; сначала вакцина против гриппа = одновременно вакцины от COVID-19 и от гриппа. GMR [СГТ] = соотношение среднего геометрического значения титров антител. CI [ДИ] = доверительный интервал. Далее, в рамках второго визита на 21-28-й день участники получали вакцину от COVID-19 или плацебо, соответственно.

Воспроизведено по Lazarus et al. (3): гуморальный иммунный ответ (ингибирование гемагглютинаина) на все противогриппозные вакцины был аналогичен для групп в каждой когорте, за исключением когорты BNT162b2/QIVr, где значения СГТ были существенно выше для трех штаммов при одновременном введении с вакциной от COVID-19.

Данное исследование продемонстрировало, что одновременное введение вакцин против гриппа и против COVID-19 было приемлемо с точки зрения реактогенности и переносимости. Ни для вакцины от COVID-19, ни для вакцины от гриппа не было получено данных о негативном иммунном мешающем влиянии.

В рамках клинического исследования Фазы 3 вакцины от COVID-19 Novavax NVX-CoV2373 выполнено дополнительное исследование по оценке безопасности, иммуногенности и клинической эффективности вакцины NVX-CoV2373 при ее одновременном введении с вакцинами против сезонного гриппа (4). В данном исследовании через процедуру рандомизации участники были распределены в соотношении 1:1 в группы, получавшие NVX-CoV2373 (n = 217) или плацебо (n = 214). Участники группы с одновременным введением двух вакцин получали в соответствии со своим возрастом зарегистрированную противогриппозную вакцину (QIVc для лиц в возрасте 18-64 лет и aTIV для лиц в возрасте 65 лет и старше) вместе с дозой 1 вакцины NVX-CoV2373. Оценка реактогенности проводилась в электронном дневнике за 7 дней после вакцинации, и проводился мониторинг участников на предмет нежелательных побочных проявлений (ПП), побочных проявлений, требующих применения медицинских мер вмешательства (ППМВ), и серьезных побочных проявлений (СПП).

События реактогенности регистрировались чаще в группе, в которой участники получали две вакцины одновременно, и включали болезненную чувствительность (70,1% и 57,6%) или боль (39,7% и 29,3%) в месте инъекции, усталость (27,7% и 19,4%) и мышечную боль (28,3% и 21,4%). Частота нежелательных ПП, ППМВ и СПП была низкой и не различалась между группами.

Совместное введение не отразилось на иммунном ответе на вакцину против гриппа, однако уровни антител в ответ на NVX-CoV2373 были снижены.

Клиническая эффективность против симптоматического течения COVID-19 (подтвержденная результатами полимеразной цепной реакции) в данном дополнительном исследовании составила 87,5% (95% ДИ: – 0,2%, 98,4%), а клиническая эффективность в основном исследовании – 89,8% (95% ДИ: 79,7%, 95,5%).

В ожидании рецензирования и публикации в медицинском журнале, неопубликованные на данный момент предварительные результаты клинического исследования (препринт недоступен) (5) по оценке безопасности и иммуногенности одновременного введения высокой дозы QIV и третьей дозы вакцины против COVID-19 mRNA-1273 Moderna взрослым в возрасте 65 лет и старше представляются обнадряющими.

СКГЭ изучила ограничения в вышеуказанных исследованиях. Данные ограничения включают, среди прочих, ожидаемое рецензирование, ограниченное количество вакцин от COVID-19 и гриппа, включенных в оценку, ограниченный размер выборки, географическую ограниченность площадок исследований и относительную этническую однородность участников.

В заключение отметим: ограниченные данные по безопасности и иммуногенности позволяют предположить, что одновременное введение второй дозы (в рамках 2-дозового календаря вакцинации от COVID-19) вакцины от COVID-19 ChAdOx1-S/nCoV-19 [рекомбинантной] или BNT162b2 с инактивированной вакциной против гриппа (QIV на основе клеточной культуры, рекомбинантная QIV или адъювантная TIV (для лиц 65 лет и старше)) является приемлемым (публикация ожидается). По состоянию на 15 октября 2021 г. нет данных относительно одновременного введения для какой-либо другой вакцины против COVID-19 из перечня ВОЗ ИЭС. Кроме того, исследование одновременного введения вакцины от COVID-19 NVX-CoV2373 и инактивированной вакцины против сезонного гриппа продемонстрировало безопасность и иммуногенность вакцины против сезонного гриппа и безопасность и клиническую эффективность вакцины NVX-CoV2373; однако отмечалось снижение ответа антител к 1-й дозе NVX-CoV2373 (4).

## Рекомендации

Дополнительно к продолжающейся вакцинации от COVID-19 важно обеспечить функциональную программу вакцинации против гриппа. Вакцины против гриппа и вакцины против COVID-19 могут вводиться с определенным временным интервалом. Однако для облегчения программы иммунизации и обеспечения более высокого охвата обеими вакцинами страны могут рассмотреть возможность введения вакцин от COVID-19 и вакцин от гриппа в рамках одной прививочной сессии. Имеющиеся фактические данные о совместном введении вакцин от COVID-19 и гриппа очень ограничены, однако они не свидетельствуют об увеличении частоты побочных проявлений. Поэтому ВОЗ считает допустимым введение инактивированной вакцины против сезонного гриппа и любой дозы вакцины от COVID-19, тем более что известный риск серьезного течения гриппа или SARS-CoV-2 для взрослого населения достаточно велик. Хотя теоретически беспокойства нет, ВОЗ рекомендует использовать для инъекции противоположную конечность, если обе вакцины вводятся в рамках одной прививочной сессии, чтобы минимизировать любой предполагаемый риск. Рекомендуется продолжать непрерывный фармаконадзор за одновременным введением двух данных вакцин.

## Рекомендации в отношении устранения имеющихся пробелов в знании через проведение дополнительных исследований

ВОЗ рекомендует к выполнению следующие мероприятия по пострегистрационному мониторингу и исследованиям.

Полезным было бы провести исследование по одновременному введению живых аттенуированных вакцин против гриппа и вакцин от COVID-19, а также выполнить сбор данных по безопасности, иммуногенности и клинической эффективности/эффективности применения вакцин против гриппа в случае одновременного введения с первой, второй и, где применимо, третьей дозой вакцины от COVID-19.

## Справочные материалы

1. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) [Совещание Стратегической консультативной группы экспертов (СКГЭ) по иммунизации], октябрь 2021 г., Женева, Всемирная организация здравоохранения; 2021 г. ([www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/04/default-calendar/sage\\_meeting\\_october\\_2021](http://www.who.int/news-room/events/detail/2021/10/04/default-calendar/sage_meeting_october_2021), по состоянию на 4 октября 2021 г.).
2. Guidance for the development of evidence-based vaccination recommendations [Руководство по разработке научно обоснованных рекомендаций в отношении вакцин]. Женева, Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. ([https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf), по состоянию на 28 мая 2021 г.).
3. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, Carson-Stevens A, Clout M, Culliford L et al. The safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults: a phase IV, multicentre randomised controlled trial with blinding (ComFluCOV). [Безопасность и иммуногенность при одновременном введении вакцин против COVID-19 (ChAdOx1 or BNT162b2) и вакцин против сезонного гриппа у взрослых: многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование фазы IV с использованием слепого метода (ComFluCOV)]. Доступно в SSRN: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3931758](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3931758).
4. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines. [Безопасность, иммуногенность и клиническая эффективность вакцины от COVID-19 (NVX-CoV2373), вводимой одновременно с вакцинами против сезонного гриппа]. medRxiv. 2021:2021.06.09.21258556. doi: 10.1101/2021.06.09.21258556.
5. Study of a Quadrivalent High-Dose Influenza Vaccine and a Moderna COVID-19 Vaccine Administered Either Concomitantly or Singly in Participants 65 Years of Age and Older Previously Vaccinated With a 2-dose Schedule of Moderna COVID-19 Vaccine. [Исследование четырехвалентной высокодозной вакцины против гриппа и вакцины от COVID-19 Moderna, вводимых одновременно или поочередно у участников в возрасте 65 лет и старше, ранее вакцинированных по двухдозовому календарю вакциной против COVID-19 Moderna] ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT04969276. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04969276>, по состоянию на 15 октября 2021 г.).

## Источник финансирования

Члены СКГЭ и члены рабочей группы СКГЭ не получают никакого вознаграждения от организации за любую работу, связанную с СКГЭ. Работа Секретариата СКГЭ финансируется за счет основных взносов в ВОЗ.

## Выражение признательности

Настоящий документ был подготовлен при консультациях с:

Внешние эксперты: действующие члены Стратегической группы экспертов по иммунизации ([СКГЭ](#)) по иммунизации и [Рабочая группа СКГЭ по гриппу](#).

ВОЗ: Melanie Marti, Martin Friede, Christopher Chadwick, Joachim Hombach, Annelies Wilder-Smith, Shalini Desai, Katherine O'Brien.

ВОЗ продолжает внимательно следить за ситуацией на предмет любых изменений, которые могут повлиять на данное временное руководство. По мере изменения каких-либо факторов ВОЗ опубликует дополнительную обновленную информацию. В противном случае срок действия настоящего временного руководства истекает через два года с момента его публикации.

© Всемирная организация здравоохранения 2021 г. Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#).

Originally issued in English by the World Health Organization HQ in Geneva, under the title Coadministration of seasonal inactivated influenza and COVID-19 vaccines, 21 October 2021.

Идентификационный номер ВОЗ: WHO/2019-nCoV/SAGE/Vaccines\_coadministration/Influenza/2021.1