

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи



ЧЕБЫКИНА

Татьяна Валерьевна

**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**

14.02.02 – Эпидемиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
д-р мед. наук
РОМАНЕНКО Виктор Васильевич

Екатеринбург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ		5
Глава 1. ДОСТИЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ В ИЗУЧЕНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ГРИППА: ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕДНИХ ДЕСЯТИЛЕТИЙ ЛЕТ, СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГРУПП РИСКА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....		14
1.1. Проявления и особенности эпидемического процесса заболеваемости гриппом за последние десятилетия.....		15
1.2. Заболеваемость гриппом в группах риска.....		16
1.3. Вакцинопрофилактика гриппа: эффективность в группах риска, стратегии вакцинации.....		18
1.4. Вакцинопрофилактика гриппа: создание противогриппозных вакцин и современные требования к ним...		20
1.5. Результаты использования адъювантов в составе вакцин.....		23
1.6. Российская вакцина Гриппол® плюс с иммуноадъювантом азоксимера бромидом.....		25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ.....		28
2.1. Материалы и объем исследований.....		29
2.2. Методы исследований.....		31
2.2.1. Эпидемиологический метод исследования.....		31
2.2.2. Клинические методы исследования.....		34
2.2.3. Лабораторные методы исследования.....		41
2.2.4 Методы статистической обработки результатов исследований.....		44
Глава 3. ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГРИППА И		

	ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ СЕЗОНЫ 2010-2016 ГГ. СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	46
	3.1. Анализ многолетней заболеваемости гриппом и ОРВИ в эпидемические сезоны 2010-2016 гг.....	47
	3.2. Эпидемиологические особенности заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в сезоны 2010-2016 гг.....	51
	3.3. Анализ летальных исходов за шесть эпидемических сезонов 2010-2016 гг.....	64
	3.4. Вакцинопрофилактика гриппа в эпидемические сезоны 2010-2016 гг.....	68
Глава 4.	ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ, РЕАКТОГЕННОСТИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ АДЬЮВАНТНОЙ ГРИППОЗНОЙ ТРИВАЛЕНТНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ПОЛИМЕР-СУБЪЕДИНИЧНОЙ ВАКЦИНЫ ГРИППОЛ® ПЛЮС У ДЕТЕЙ С 6 МЕСЯЦЕВ ДО 2 ЛЕТ.....	74
	4.1. Результаты исследования реактогенности и безопасности вакцины Гриппол® плюс у детей с 6 месяцев до 2 лет.....	74
	4.2. Результаты исследования иммунологической эффективности вакцины Гриппол® плюс у детей с 6 месяцев до 2 лет, при использовании препарата в объеме 0,25 и 0,5 мл.....	81
Глава 5.	ОЦЕНКА РЕАКТОГЕННОСТИ, ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ ГРИППОЛ® ПЛЮС ПРИ СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ИММУНОМОДУЛЯТОРА АЗОКСИМЕРА БРОМИДА У ЛИЦ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ.....	88

5.1. Результаты исследования профиля реактогенности вакцины Гриппол® плюс и препарата азоксимера бромид у лиц 60 лет и старше.....	88
5.2. Результаты исследования эпидемиологической эффективности вакцины Гриппол® плюс и препарата азоксимера бромид у лиц 60 лет и старше.....	93
5.3. Результаты исследования иммунологической эффективности вакцины Гриппол® плюс и препарата азоксимера бромид у лиц 60 лет и старше.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Заболеваемость гриппом и ОРВИ в разных возрастных группах в эпидемических сезонах 2010-2016 гг.....	136
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Охват прививками от гриппа разных социально-возрастных групп населения Свердловской области в эпидемические сезоны 2010-2016 гг.....	142
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Результаты исследования сывороток детей от шести месяцев до двух лет, привитых вакциной Гриппол® плюс.....	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Частота развития общих и местных реакций лиц 60 лет и старше, привитых вакциной Гриппол® плюс в группах 2 и 3	149
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Описательная статистика жизненно важных показателей лиц 60 лет и старше	150
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Данные по уровню титров антител к ГА в реакции РТГА, сероконверсии и серопротекции среди пациентов 60 лет и старше в группах 2 и 3	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Грипп продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения. По данным ВОЗ, во время ежегодных эпидемий гриппа в эпидемический процесс вовлекается 5–10% взрослого, 20–30% детского и 40–60% населения пожилого возраста [15]. В России на долю гриппа и ОРВИ приходится до 93% всей инфекционной заболеваемости [9; 84].

Особенно грипп опасен для таких групп риска, как лица пожилого возраста [27; 138] и дети младше 5 лет [24; 75; 91], так как в отличие от многих ОРВИ характеризуется более тяжелым течением с развитием осложнений [8; 150], необходимостью госпитализаций [25; 93; 116; 175], нередко приводящим к летальным исходам [89; 119; 174; 191].

Последние 30 лет эпидемии гриппа в России характеризовались ростом их продолжительности до 22 недель, снижением длительности эпидемий до пяти-шести недель в городах, произошла смена возрастной группы первой вовлекающейся в эпидемический процесс с детей 7–14 лет на детей 3–6 лет, ростом заболеваемости гриппом и ОРВИ в группе детей 0–2 года (вероятно, в связи с ростом рождаемости с 1999 года) [45; 109].

После 2010 года в России эпидемические подъемы заболеваемости гриппом и ОРВИ начинались на 50 неделе одного календарного года и заканчивались на 20 неделе следующего календарного года, с наибольшими показателями заболеваемости в январе–марте [108].

Этиологический мониторинг показал, что после 1985 года участились смешанные эпидемии, когда в эпидемических сезонах циркулируют одновременно вирусы гриппа А и В: А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2), В Ямагатской и Викторианской линии. Преобладание в сезоне пандемического штамма вируса

гриппа A(H1N1)pdm09 обуславливает рост тяжелых ОРВИ, госпитализаций и смертности [45; 91; 93].

В Свердловской области до 2010 года ежегодно повторялись эпидемии с участием не менее трех серотипов и сероподтипов вируса гриппа, снизилась заболеваемость всего населения в эпидемические сезоны 1989-2010 гг. в 1,3 раза, наибольший уровень заболеваемости в многолетней динамике зарегистрирован в группе детей 0-14 лет [90].

Вакцинация населения от гриппа признана ведущим профилактическим мероприятием, которое способно привести к снижению количества осложнений до 80%, смертности – на 90% [39; 80; 98; 109], заболеваемости в разных возрастных группах на 80-90% [13; 34; 81; 99]. В Свердловской области вакцинопрофилактика в социально-возрастных и профессиональных группах населения высокого риска заражения, при охвате прививками не менее 70%, позволила снизить заболеваемость гриппом и ОРВИ в многолетней динамике в 5 раз среди детей и в 8 раз среди взрослых контингентов [90].

Степень разработанности темы исследования

Особенности иммунной системы взрослых 60 лет и старше и детей младше двух лет [4; 35; 82; 144] требуют особых качеств от противогриппозной вакцины: иметь «актуальный» состав антигенов, обладать достаточной иммуногенностью, быть ареактогенной, содержать минимально возможное количество антигена в одной дозе препарата, обеспечивать защиту после минимального числа прививок [16; 20; 32; 66; 136; 196].

Отношение населения к вакцинопрофилактике гриппа делает эту проблему еще более актуальной и заставляет искать доказательства ее эффективности и безопасности [55; 103; 184].

В данных литературы представлены исследования в области создания безопасных и высокоэффективных противогриппозных вакцин для групп риска,

идущие по пути включения в вакцины адьювантных систем [3; 44; 117; 189; 136], увеличения дозы антигена в вакцине [141; 194], предварительного применения иммуномодуляторов [4], изменения способов введения вакцины (внутрикожный) [46; 99; 130; 164; 169; 178]. Так же используются разные способы презентации антигенов вируса гриппа иммунной системе организма: системы плазмид [30; 165; 169; 143; 159; 173], вирусом [52; 53; 54; 66; 75; 98].

При этом, продолжается дискуссия о иммунологической и эпидемиологической эффективности отечественной гриппозной адьювантной вакцины Гриппол® плюс с уменьшенным содержанием антигенов (до 5 мкг) для вакцинопрофилактики гриппа у детей от нуля до двух лет и взрослых 60 лет и старше и тактике ее применения в данных группах риска.

Использование иммуностимуляторов вместе с вакциной также относится к способам повышения эффективности вакцин, например, применение препарата Полиоксидоний® интраназально однократно с вакциной Гриппол® плюс у лиц с ослабленной иммунной системой, обеспечило более высокую защиту против гриппа у лиц 65 лет и старше [4]. Тем не менее, не изучена роль иммуномодулятора азоксимера бромида (Полиоксидония®), как препарата, стимулирующего повышение иммунологической эффективности вакцинации при его пероральном применении.

Все вышеперечисленное послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Изучить проявления эпидемического процесса заболеваемости гриппом и ОРВИ у детей 0-2 лет и взрослых 60 лет и старше, оценить профилактическую эффективность отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины в данных группах риска и дать рекомендации по совершенствованию тактики вакцинопрофилактики гриппа в группах риска.

Задачи исследования

1. Изучить проявления эпидемического процесса заболеваемости гриппом и ОРВИ в группе детей от нуля до двух лет и взрослых от 60 лет и старше в эпидемические периоды 2010–2016 гг.

2. Провести сравнительную оценку реактогенности, безопасности, иммунологической активности отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс у детей с шести месяцев до двух лет при однократной и двукратной вакцинации с интервалом в 4 недели, в объеме 0,25 и 0,5 мл.

3. Оценить реактогенность, иммунологическую активность и эпидемиологическую эффективность отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс у лиц 60 лет и старше.

4. Изучить влияние предварительного перорального приема иммуномодулятора азоксимера бромида (Полиоксидоний®) на иммуногенность отечественной гриппозной адьювантной тривалентной полимер-субъединичной инактивированной вакцины Гриппол® плюс.

5. Дать рекомендации по совершенствованию тактики вакцинопрофилактики гриппа в группах риска.

Научная новизна работы

Впервые показана эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики гриппа и ОРВИ в возрастных группах риска у детей от нуля до двух лет и лиц от 60 лет и старше.

Доказана преимущественная эффективность отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс со сниженной дозой антигена в объеме 0,25 мл при вакцинации детей с шести месяцев до двух лет по двухдозной схеме вакцинации с интервалом 4 недели в сравнении с объемом 0,5 мл.

Впервые установлена ареактогенность и иммунологическая эффективность отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс с содержанием антигена по 5 мкг каждого штамма вируса гриппа у лиц 60 лет и старше, подтверждена эпидемиологическая эффективность данной вакцины в профилактике гриппа и ОРВИ.

Получены новые данные о влиянии иммуномодулирующих свойств азоксимера бромида, на иммуногенность отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс у лиц 60 лет и старше, при его применении перед вакцинацией в течение 5 дней по 12 мг под язык два раза в день.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Получены новые данные о безопасности и эффективности отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины с уменьшенным содержанием антигена, при вакцинации детей с шести месяцев до двух лет и взрослых от 60 лет и старше. Получены данные о влиянии азоксимера бромида на иммуногенность отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины. Предложена тактика вакцинопрофилактики гриппа детей и взрослых из групп риска.

Обосновано применение отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс у детей с шести месяцев в объеме 0,25 мл по 2-кратной схеме иммунизации с интервалом 4 недели.

Проведение плановой вакцинации детского населения с шести месячного возраста в рамках Национального календаря профилактических прививок обеспечило достоверное снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ в этой возрастной группе.

Отечественная гриппозная адьювантная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс может быть использована, как

препарат выбора при вакцинации лиц от 60 лет и старше от гриппа в объеме 0,5 мл однократно.

Информация о нецелесообразности перорального приема азоксимера бромида перед вакцинацией от гриппа в качестве препарата, повышающего иммуногенность вакцины, так как он не оказывает влияния на иммуногенность вакцины, может быть использована при подготовке методических рекомендаций для врачей терапевтов.

Методология и методы исследований

Методология исследования включала оценку проявлений эпидемического процесса гриппа и ОРВИ в группах риска, изучение влияния изменения тактики вакцинопрофилактики на реактогенность, иммуногенность вакцины и перорального иммуномодулятора в группах риска. При выполнении работы, применялись современные эпидемиологические, серологические, общеклинические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемиологически значимой группой риска по заболеваемости гриппом и ОРВИ являются дети 0-2 лет и лица 60 лет и старше. Заболеваемость гриппом и ОРВИ привитых детей в возрасте с шести месяцев до двух лет и лиц 60 лет и старше достоверно ниже, чем непривитых.

2. Вакцина Гриппол® плюс при двукратной вакцинации детей с шести месяцев до двух лет в объеме 0,25 мл с интервалом 4 недели продемонстрировала высокий профиль реактогенности, безопасности и иммуногенности. Иммунизация детей данного возраста в течение трех эпидемических сезонов обеспечила снижение их заболеваемости гриппом и ОРВИ в 1,5 раза.

3. Вакцина Гриппол® плюс высоко иммуногена, низкоректогенна, эпидемиологически эффективна при вакцинации лиц 60 лет и старше. Азоксимера бромид при пероральном применении перед вакцинацией у лиц 60 лет и старше не влияет на повышение иммуногенности исследуемой вакцины Гриппол® плюс.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Профилактика и эпидемиология управляемых инфекций: анализ эпидемиологического процесса, совершенствование тактики иммунизации, изучение применения новых иммунобиологических препаратов в разных группах населения», номер государственного учета НИР № АААА-А17-117100370009-5, в соответствии с планом научно-исследовательской деятельности кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ на 2017 год, ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО УГМУ.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы подтверждена достаточным объемом единиц информации, лабораторных исследований, соблюдением принципов доказательной медицины, статистической обработкой данных, использованием современных методов исследования.

Основные положения доложены и обсуждены на Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (г. Екатеринбург, 2017 г.); Ежегодной всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Риск-ориентированные технологии в обеспечении эпидемиологической безопасности медицинской деятельности» (г. Пермь, 2017 г.); Двенадцатой межрегиональной научно-практической конференции «За здоровое детство — за счастливое завтра!» (г. Екатеринбург, 2017 г.); Четвертом Уральском Медицинском Форуме «Здоровая семья — здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 2016 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «За здоровое завтра!» (г. Пермь, 2016 г.); Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы вакцинопрофилактики детских инфекций» (г. Пенза, 2014 г.); Выездном Пленуме правления Национального научного общества инфекционистов и IV Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики», посвященные памяти Николая Романовича Иванова (г. Саратов, 2013 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования по безопасности и эффективности отечественной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс, послужили основанием для внесения изменений в инструкцию (ЛСР-006981/08) по применению вакцины Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл, двукратно с интервалом 4 недели для вакцинации от гриппа детей с 6 месяцев и обеспечили защиту детского населения в эпидемических сезонах 2013–2016 гг. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», основные положения включены в циклы усовершенствования для врачей-эпидемиологов, материалы используются, при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, так же материалы использованы, при разработке приказов Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» об организации мероприятий по профилактике гриппа и ОРВИ в эпидемических сезонах 2013–2016 гг.

Личный вклад автора

Автором лично в полном объеме выполнены эпидемиологические исследования: систематизация первичных данных, анализ и статистическая обработка заболеваемости гриппом и ОРВИ в Свердловской области, непосредственное участие в исследованиях. В разделе лабораторных исследований, автором проведена статистическая обработка результатов. Собранные во время исследования данные, приведены в систему, проверены, подвергнуты статистической обработке, обобщены лично автором и использованы в диссертационной работе.

Публикации

Всего опубликовано 15 печатных работ, в том числе по теме диссертации 8, из них 6 – в изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 25 рисунками, 30 таблицами. Работа состоит из введения, главы обзора литературы, главы материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 196 источников, из них отечественных – 113, зарубежных – 83 и 5 приложений.

Глава 1.

ДОСТИЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ В ИЗУЧЕНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ГРИППА: ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕДНИХ ДЕСЯТИЛЕТИЙ, СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГРУПП РИСКА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание, которое, несмотря на многолетние усилия медицинской науки, продолжает ежегодно вовлекать в эпидемический процесс население планеты на разных континентах, вызывая пандемии и эпидемии [6; 23; 34; 73; 90; 104]. В Российской Федерации доля гриппа и ОРВИ может составлять до 93% всей инфекционной заболеваемости, из них у детей в 45–60% [9; 22; 68; 69; 81; 84].

По оценкам ВОЗ ежегодные эпидемии сезонного гриппа приводят к 3–5 миллионам случаев тяжелой болезни и 250 000–500 000 случаев смерти во всем мире [29]. Ежегодно экономический ущерб оценивают в 1–6 миллионов долларов на 100 000 населения [135].

Пандемия гриппа 2009 года показала уязвимость людей перед этой инфекцией (высокая заболеваемость тяжелыми формами гриппа, вовлечение в эпидемический процесс более 168 стран мира, заболело более 220 тысяч человек, летальных случаев – 1 900) и подтвердила прогноз ВОЗ о возможности появления нового пандемического вируса гриппа в любое время и в любой точке планеты [28; 191]. По данным Роспотребнадзора РФ, в России в сезон 2009–2010 гг.

переболело 4,09% населения, смертность составила 4,7 (на 1 млн. населения) [10; 37; 58; 71; 74; 76; 85; 162].

Борьба с сезонными эпидемиями гриппа так же важна, по данным ВОЗ болеет 5–10% взрослых и 20–30% детей и до 40–60% людей пожилого возраста [15; 22; 23; 162]. Данные Европейской рабочей группы по гриппу, анализ данных в США, России и других странах подтверждают наличие тяжелых ОРВИ, рост госпитализаций и высокую летальность во время эпидемий гриппа [70; 93; 135; 161].

1.1 Проявления и особенности эпидемического процесса заболеваемости гриппом за последние десятилетия

Грипп известен со времен Гиппократ, первая зафиксированная пандемия гриппа относится к 1889–1892 гг. Знаменитая пандемия «испанского гриппа» (1918–1919 гг.) унесла жизни 5% населения Земли. С тех пор зафиксировано 4 пандемии, включая пандемию 2009 года [33; 50; 94; 114; 134].

Вирус гриппа принадлежит семейству Orthomyxoviridae, рода Influenza A, B, C virus (соответственно грипп А, грипп В и грипп С) [31; 43; 51; 70; 167]. В силу своей быстрой изменчивости грипп вызывает подъемы заболеваемости, эпидемии и пандемии [93]. Ученые предполагают, что штаммы вирусов гриппа человека А/Н1N1, А/Н2N2 и А/Н3N2 возникли давно и циркулировали в течение длительного времени (сотен, а может быть, и тысяч лет) исчезали и появлялись, что вызывало массовые заболевания людей и высокую летальность [23]. До сих пор реальна угроза распространения птичьего гриппа А(Н5N1) и гриппа А(Н7N7) [50; 59; 60; 62; 78; 83; 108; 121].

После 1977 года по неизвестным причинам в человеческой популяции стали одновременно циркулировать как разные серотипы вируса гриппа А (Н1N1 и Н3N2), так и грипп В [78; 113]. Впервые выявленный в 2009 г. вирус А/Калифорния/07/2009(Н1N1), продолжает циркулировать одновременно со штаммами сезонного гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В.

Особенностью эпидемического процесса гриппа в период с 1986 по 2008 гг. стало снижение его интенсивности в среднем по стране в 1,4 раза, более медленное распространение эпидемий до 22 недель, продолжительность эпидемий в городах снизилась до пяти-шести недель, первыми в эпидемический процесс вовлекались дети 7–14 лет, а в последние годы – дети 3–6 лет. В динамике заболеваемости взрослых 15 лет и старше в сравнении с концом 80-х к 2003 году показатель заболеваемости снизился. Тогда как в группе детей 0–2 года за период 1986 по 2009 гг. произошел рост заболеваемости гриппом и ОРВИ от 4–5 до 10 раз, в сравнении с взрослыми 15 лет и старше, по-видимому, привел к этому рост рождаемости с 8,3 в 1999 году до 12,7 на 1000 населения в 2009 году [45]. До 2010 года в Свердловской области ежегодно повторялись эпидемии с участием не менее трех серотипов и сероподтипов вируса гриппа. Снизилась заболеваемость всего населения в эпидемические сезоны 1989–2010 гг. в 1,3 раза. Наибольший уровень заболеваемости в многолетней динамике зарегистрирован в группе детей 0–14 лет [90].

После 2010 года в России эпидемические подъемы заболеваемости гриппом и ОРВИ начинались на 50 неделе одного календарного года и заканчивался на 20 неделе следующего календарного года, с наибольшими показателями заболеваемости в январе–марте [108], одновременно циркулируют вирусы А(Н3N2), В и пандемический вирус гриппа А (Н1N1)pdm09, который остается основной причиной летальных исходов, доля умерших лиц 65 лет и старше составляет 30,4%. Показатель летальности в сезон 2014–2015 гг. составил 0,7 на 100 тыс. заболевших гриппом и ОРВИ, в 2016–2017 гг. 0,3 на 100 тыс. заболевших гриппом и ОРВИ. Показатели заболеваемости колебались от 9,6% до 13,8% [47; 110].

1.2 Заболеваемость гриппом в группах риска

В отличие от многих ОРВИ грипп имеет более тяжелое течение с развитием осложнений, нередко приводящим к летальным исходам – наиболее часто в

группах риска, особенно в группе лиц пожилого возраста и детей младше 5 лет [26; 73; 91].

Анализ возрастной структуры госпитализированных с тяжелыми острыми респираторными инфекциями показал, что если в эпидемических сезонах с 2010–2013 гг. чаще госпитализировали детей от нуля до 14 лет, то начиная с эпидемического сезона 2013–2014 гг. наметился рост госпитализации лиц 60 лет и старше [93].

Исследования, проведенные в США в домах престарелых, показали, что до 60% лиц, проживающих там, заболевают во время эпидемии гриппа и до 25% умирают [161].

На долю лиц в возрасте 65 лет и старше в США, Китае, России и других странах приходится около 80–90% от всех случаев смерти, связанных с гриппом [89; 119; 133; 174; 182; 191]. Риску летальных исходов и тяжелого течения гриппа подвержены пациенты с болезнями сердца и сосудов, бронхиальной астмой, сахарным диабетом, метаболическим синдромом (ожирением), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), застойной сердечной недостаточностью, а также лица с вредными привычками: алкоголизмом и табакокурением [2; 15; 24; 32; 34; 51; 91; 181].

Так же в этой группе риска зарегистрирована склонность к развитию тяжелых вторичных осложнений (пневмония, синусит, бронхит, отит, энцефалит, ОДН, почечная недостаточность, миокардит), что приводит к росту числа госпитализаций [6; 49; 64; 170; 127-129].

Среди лиц 60 лет и старше так же характерна, так называемая, дополнительная смертность: 80–90% случаев избыточной смертности, обусловленной пневмонией и гриппом, отмечены у лиц старше 65 лет при каждой из 19 гриппозных эпидемий в период 1957–1986 гг. в США [151].

Всемирной Ассамблеей Здравоохранения (ВНА) лица пожилого возраста отнесены к группе риска [27; 78; 91; 107; 120; 161].

Следует отметить, что в мире, в том числе и в России, растет число лиц пожилого возраста. Это обуславливает необходимость искать пути защиты данной категории населения от гриппа и связанных с ним осложнений.

Многолетние наблюдения за сезонными эпидемиями гриппа подтверждают, что начинаются они с детского контингента, наибольшие цифры заболеваемости так же приходится на детей, они же являются основными источниками гриппа для других людей [5; 9; 21; 61; 87; 175; 185].

К группе повышенного риска специалисты относят детей в возрасте до пяти лет, так как госпитализации в группе детей от 6 месяцев до 2 лет составляет 10,4 (на 10 000 госпитализированных), от 2 до 4 лет — 5,7 [25; 36; 116; 175]. Осложнения гриппа чаще встречаются у детей 0–4 лет, чем у детей 5–14 лет разница составляет 1,7 раза [8; 150], а доля госпитализаций детей младшего возраста сопоставима с долей госпитализаций взрослых из групп повышенного риска [168].

Европейские ученые доказали, что у 40% детей младше 3 лет развиваются отиты, как осложнения после гриппа [135; 152].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендована ежегодная вакцинация против гриппа всех детей в возрасте от 6 месяцев и лиц старше 60 лет [16; 20; 192; 196].

1.3 Вакцинопрофилактика гриппа: эффективность в группах риска, стратегии вакцинации

Вакцинация населения от гриппа признана ведущим профилактическим мероприятием, которое способно привести к снижению количества осложнений до 80%, смертности – на 90% [39; 80; 98; 109], заболеваемости в разных возрастных группах на 80–90% [13; 34; 81; 99].

Вакцинация не менее чем 80–90% населения в США и Канаде показала снижение уровня заболеваемости гриппом и показателей общей смертности [15; 19].

Во многих странах, в том числе Японии, Англии, России массово вакцинируют школьников и неорганизованных детей, что существенно снижает заболеваемость самих детей и значительно уменьшает заболеваемость и смертность невакцинированных лиц пожилого возраста (от 37 до 49 тысяч смертей в год) [20; 27; 119; 166], а также предотвращает случаи отсроченной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц 60 лет и старше [64; 89; 105; 129].

В Англии эффективность вакцинации от гриппа лиц старше 75 лет в отношении снижения смертности (от осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем), составила 83%. Японские исследователи показали достоверное снижение заболеваемости вакцинированных от гриппа в возрасте от 65 до 79 лет ГПЗ. В течение 6 лет американские ученые наблюдали вакцинированных от гриппа лиц 65–74 лет и зарегистрировали снижение уровня госпитализации по поводу гриппа на 36%, количество летальных исходов, связанных с гриппом и ГПЗ — на 40% [125; 126; 154; 157].

Важность вакцинации сложно переоценить в том числе и потому, что на сегодняшний день использование альтернативных методов профилактики гриппа ограничено: среди населения растет резистентность к имеющимся противовирусным препаратам, есть ряд противопоказаний к их применению [105; 107; 112].

Вакцинация от гриппа в России включена в Национальный календарь профилактических прививок с 2006 года, к группам высокого риска отнесены взрослые в возрасте 60 лет и старше [14; 20; 34; 72].

Вакцинопрофилактика в социально-возрастных группах и профессиональных группах населения высокого риска заражения, при охвате прививками не менее 70% в Свердловской области позволила снизить

заболеваемость гриппом и ОРВИ в этих группах в многолетней динамике в 5 раз среди детей и в 8 раз среди взрослых контингентов [14; 90].

При высоком охвате населения вакцинацией от гриппа исследователями отмечено снижение заболеваемости как гриппом, так и другими ОРВИ. Механизм действия гриппозных вакцин, связан со стимуляцией вакциной, содержащей РНК гриппозного вируса, синтез интерферона, это может предотвратить заражение другим респираторным вирусом, еще один возможный механизм — стимуляция иммунологической памяти в отношении возбудителей, с которыми организм человека встречался ранее (так называемая поликлональная активация иммунной системы) [1; 7; 96; 109]. Однако комплексных исследований о влиянии массовой вакцинации отечественными противогриппозными вакцинами на заболеваемость ОРВИ лиц 60 лет и старше не проводилось.

1.4 Вакцинопрофилактика гриппа: создание противогриппозных вакцин и современные требования к ним

Создание первой живой вакцины против гриппа в 1958 году принадлежит А.А. Смородинцеву [19; 92]. Первая инактивированная вакцина получена Джонатаном Солком в 1950 г. в дальнейшем усовершенствование метода пошло по пути получения расщепленной и субъединичной вакцины [19; 92]. Следующие этапы создания вакцин против гриппа связаны с генно-инженерными разработками, например, с использованием системы плазмид [30; 143; 159; 165; 169; 173].

Живая и цельновирионные вакцины применялись в Российской Федерации до 90-х годов [2; 8]. Со временем зарегистрированы и длительное время использовались зарубежные вакцины [35; 86]. Для снижения финансовой нагрузки на бюджеты и проведения массовой иммунизации появилась необходимость создания отечественной вакцины против гриппа.

Кроме низкой стоимости, современная вакцина от гриппа должна иметь «актуальный» состав антигенов, оптимальную иммуногенность, быть

ареактогенной, содержать минимально возможное количество антигена в 1 дозе препарата, обеспечивать защиту после минимального числа прививок [16; 20; 32; 66; 136; 196].

ВОЗ ежегодно определяет штаммовый состав противогриппозных вакцин [16; 48; 135; 192]. При несовпадении выбранного вакцинного компонента и штаммов, циркулирующих в эпидемическом сезоне, грипп шире распространяется среди населения, поэтому есть необходимость повышать качество отбора штаммов в состав противогриппозных вакцин, создавать тетра вакцины [81; 101; 130; 147].

Ежегодное сезонное производство противогриппозной вакцины ставит перед фармацевтическими предприятиями вопросы недо- и перепроизводства вакцины, приводит к перегрузкам, поэтому есть попытки разработать противогриппозную универсальную вакцину эффективную против разных вариантов вирусов, что должно изменить срок годности и эффективность сезонных вакцин [166; 188].

Живые вакцины, благодаря их высокой иммуногенности, вызывают интерес в качестве средства массовой профилактики гриппа, при этом есть риск восстановления инфекционных свойств вируса, так же применение живой вакцины от гриппа ограничивает список противопоказаний: аллергия к куриному белку, бронхиальная астма, заболевания нервной системы, надпочечников и почек, некоторые болезни крови [40; 53; 56; 140].

Тем не менее, интерес к созданию эффективных живых гриппозных вакцин не угасает и продолжают попытки их создания (мукозальных интраназальных гриппозных вакцин и рекомбинантных аденовирусных интраназальных вакцин), например, в США прошла первую стадию клинических испытаний вакцина к вирусу типа А (H5N2) [46; 99; 130; 167; 169; 178]. Исследование интраназальной вакцины от гриппа у детей до 2 лет в Бангладеш показали необходимость использования адьювантных вакцин, так же описана сложность двукратной вакцинации детей в отдаленных и неблагополучных районах земного шара и

подтверждена необходимость искать возможности использования однократной вакцинации [131].

Для повышения иммуногенности важен и способ введения вакцины. Интраназальный способ введения запускает все звенья иммунной системы и процесс формирования протективного иммунитета, что важно для лиц 60 лет и старше [11]. Так же разработки идут в направлении внедрения в практику внутрикожных вакцин с возможностью самостоятельного их введения [164].

Попытка повысить иммуногенность предпринималась с помощью представления вирусного антигена клеткам иммунной системы с использованием виросом [52; 53; 54; 66; 75; 98]. Примером служат отечественные вакцины «Ультрикс» (вакцина содержит 45 мкг антигена) и «Грифтор» [11; 38; 56; 80; 109].

Следует отметить, что вакцинация лиц пожилого возраста и детей до 5 лет имеет свои особенности, это связано с изменениями иммунной системы, проявляющимися в снижении клеточного и гуморального иммунного ответа на чужеродные антигены. Поэтому улучшение существующих гриппозных вакцин для лиц пожилого возраста должно совершенствоваться в сторону повышения их эффективности, за счет вовлечение в процесс не только гуморального, но и клеточного звена иммунитета [4; 35; 82; 144]. По мнению многих авторов, у детей старше 5 лет и взрослых эффективность вакцины составляет 80%, у детей до 5 лет и у лиц пожилого возраста эффективность современных вакцин составляет 50% [19; 20; 35].

Данные по эффективности иммунизации от гриппа лиц 60 лет и старше противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Например, использование инактивированной вакцины Fluzone high-dose с содержанием гемагглютинина 180 мкг, по 60 мкг каждого антигена (выше обычного) у лиц старше 65 лет в сезоне 2013–2014 в США, показало, что высокодозная вакцина на 24,2% эффективнее в профилактике гриппа по сравнению со стандартной вакциной (по 15 мкг каждого антигена) [194], тогда как исследование 2016 года напротив обосновало отсутствие разницы в результатах иммуногенности вакцин с содержанием антигенов выше обычного и со стандартным содержанием антигенов [141].

Исследование эффективности расщепленной вакцины (штамм А/Калифорния/7/09(H1N1), при вакцинации детей, показала низкую иммуногенность: титры антител 1:40 и выше при вакцинации детей выявлялись у 5,9% детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, а среди детей в возрасте от 3 до 9 лет – у 34,9% [28,196]. С целью повышения иммуногенности вакцин к ним добавляют адьюванты, способные усиливать эффект иммунизации [3; 44; 117; 136; 189].

1.5 Результаты использования адьювантов в составе вакцин

Адьюванты — соединения, вспомогательные факторы, комплексы веществ, оказывающие неспецифическое стимулирующее действие на иммунный ответ при совместном их применении в составе вакцин [36; 41; 63; 117]. Особенно актуальны при добавлении к инактивированным гриппозным вакцинам, так как существенно повышают их иммуногенность [4; 12; 41; 65; 79] и даже сохраняется защита в условиях несовпадения циркулирующих вирусов с вакцинными штаммами [65].

Добавление к вакцине адьюванта позволит увеличить иммуногенность вакцины (за счет образования антител в ответ на вещества с пограничными иммуногенными свойствами), активировать эндогенные факторы, способствующие иммуногенезу [4; 41; 48; 146; 190; 193].

Термин «иммунологический адьювант» впервые предложен в 1920-е годы [183]. На протяжении нескольких десятилетий "монополистом" среди адьювантов являлись соли алюминия. Данное открытие позволило значительно снизить дозы антигенов при иммунизации и увеличить тем самым безопасность вакцин [155].

Гидрат окиси алюминия часто используется в производстве тривакцины против гриппа. Недостатками адьювантов на основе гидрата окиси алюминия является относительно кратковременное образование антител: титры понижаются через 3–4 недели после введения антигена. Частично этот недостаток устраняется путем повторной вакцинации [41; 67]. Так же этот адьювант может вызывать:

местные воспалительные реакции, гнойные осложнения у 12,3 % детей, обострение atopических заболеваний [3; 65; 115].

Адьюванты и иммуномодуляторы изучались Фрейндом, он открыл иммуностимулирующие свойства мураминовой кислоты и получил синтетический мурамилдипептида [149], который усиливает гуморальный антительный ответ, действуя непосредственно на В-клетки, однако образование антител, при его применении, непродолжительно, так же мурамилдипептид может оказывать угнетающее действие на клеточный иммунитет [41].

Широкое распространение в последние 20 лет получили адьюванты на основе сквалена (MF59, AS03), например, адьювант MF59, включен в противогриппозную вакцину FLUAD. Описанная вакцина изначально вводилась людям старше 65 лет, поскольку она создана для данной возрастной категории [41; 137; 148; 158; 187] и обеспечивала более длительный специфический гуморальный иммунитет у лиц пожилого возраста [156]. Так же проведены клинические испытания скваленсодержащих вакцин на новорожденных и детях до 3 лет, подтвердивших полную безопасность данных препаратов [118; 132; 136; 158]. Однако позже установили, что большинство взрослого населения, независимо от того, вводилась им скваленсодержащая вакцина или нет, имеются антитела к сквалену, уровень антител с возрастом повышался [41]. Таким образом, можно предположить возникновение аллергических реакций на скваленсодержащие препараты [123; 176; 177].

Современные адьюванты – ISCOM (представлен холестерином, фосфолипидами и сапонинами) и хитозан находятся в разработке [79; 122; 186].

Успешно применяется адьювантная система AS04 в составе вакцин против вируса гепатита В и вируса HPV 16 и 18 против рака шейки матки [139; 189]. Но для повышения иммуногенности гриппозных вакцин этот адьювант пока не используется, так как по результатам проведенных в Англии, Финляндии, Швеции и других странах исследований вызывает местные реакции и повышает риск развития нарколепсии у детей [160; 170; 171; 172; 195].

Отечественный адъювант Совидон – сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина, показал в экспериментах свою безопасность и биологическую активность [100] и включен в вакцину Совигрипп, которая при однократном введении людям в возрасте 18–60 лет показала безопасность и иммунологическую эффективность [65].

Еще один отечественный адъювант азоксимера бромид (Полиоксидоний®) – высокомолекулярный препарат, представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина [18; 57; 65]. Иммунологический эффект связан с его способностью оказывать влияние на клетки врожденного иммунитета: усилению функциональных свойств фагоцитов, киллеров, синтезу цитокинов, повышающих продукцию В-лимфоцитами антител, увеличивает функциональную активность Т-клеток [4; 12].

Азоксимера бромид в качестве иммуноадъюванта входит в состав вакцины Гриппол® Плюс [4; 31].

Добавление адъювантов к гриппозным вакцинам может позволить сократить число ревакцинаций, снизить антигенную нагрузку на организм, значительно упростить и удешевить сам процесс вакцинации [145].

Тем не менее, не все адъюванты дешевы и просты в производстве [124; 153; 180; 196], некоторые из них вызывают местные и общие реакции на введение, не все позволяют снизить антигенную нагрузку на организм, а, следовательно, быть рекомендованными для эффективной и безопасной защиты групп риска: детей до 2-х лет и лиц старше 60 лет.

1.6 Российская вакцина Гриппол® плюс с иммуноадъювантом азоксимера бромидом в составе

В 1996 году Российскими учеными разработана инактивированная субъединичная (Гриппол), в состав вакцины входят только поверхностные (гемагглютинин и нейраминидаза) белки в количестве 0,5 мкг. В препарат в качестве иммуностимулятора добавлен азоксимера бромид [4; 17; 31; 39; 88; 102].

В исследованиях вакцины Гриппол® плюс с содержанием в одной дозе по 5 мкг ГА каждого штамма вируса гриппа у лиц 18 лет и старше доказана эффективность снижения количества антигенной нагрузки в вакцине в 3 раза с 15 мкг ГА до 5 мкг за счет включения безопасного иммуноадьюванта [16; 18; 57; 88; 105].

Исследования эффективности и безопасности вакцины Гриппол® плюс проведены среди работающего населения, детей школьного возраста 7–15 лет, с 3-х лет, у детей с аллергической патологией (бронхиальная астма, атопический дерматит), доказали безопасность, слабую реактогенность, высокую иммуногенность препарата [18; 39; 42; 102].

Вместе с тем, остается актуальным проведение исследования по оценке иммунологической и клинико-эпидемиологической эффективности, реактогенности и безопасности отечественной адьювантной полимер-субъединичной гриппозной вакцины Гриппол® плюс с уменьшенным содержанием антигенов (до 5 мкг), при вакцинации лиц 60 лет и старше. Недостаточно полно освещены вопросы по повышению безопасности гриппозных вакцин, при сохранении иммуногенности у детей от 6 месяцев с подбором дозы антигена в вакцинном препарате. Отсутствует научное обоснование применения пониженной дозы антигена и кратности вакцинации детей от 6 месяцев.

Исследования иммуноэпидемиологических свойств препарата Полиоксидоний® (азоксимера бромид является иммуномодулятором, нормализующим измененные иммунные показатели) в таблетированной форме широко представлены в литературе, показано достоверное снижение уровня сезонной заболеваемости гриппом и ОРВИ и отсутствие развития серьезных осложнений после перенесенных респираторных инфекционных заболеваний [18; 44; 53; 106]. Препарат рекомендован для лечения и профилактики ОРВИ у взрослых и детей на фоне дисфункции иммунной системы [56].

Как иммуномодулятор Полиоксидоний® впервые использован с вакциной Гриппол® плюс у лиц с ослабленной иммунной системой, что обеспечивало более высокую защиту против гриппа у лиц 65 лет и старше, вводился интраназально

однократно [4]. При этом исследований по поводу целесообразности предварительного приема Полиоксидония® в таблетированной форме с целью усиления иммунного ответа на введение вакцины против гриппа у лиц пожилого возраста и снижения заболеваемости не только гриппом, но и ОРВИ не проводилось.

Вакцинация детей младше 2 лет осложняется и отношением родителей к вакцинопрофилактике часть родителей опасаются прививать их или отказываются по причине «неэффективности», предпочитая в целях профилактики гриппа принимать витамины, закаливать детей и только 50% рассматривают вакцинопрофилактику, как средство профилактики. Среди причин отказа указывают боязнь последствий и недостаточную изученность вакцин [55; 103; 184].

Взрослые почти в 70% случаев «не боятся заболеть гриппом» или «не думают об этом», а отказываются от прививки по причине ее «неэффективности» и «возможности нанести вред здоровью» в 46,6% [55; 184].

Таким образом, особенно важно провести исследования по безопасности и эффективности отечественной гриппозной вакцины для детей до двух лет и взрослых 60 лет и старше, и дать в руки врачей необходимые аргументы в пользу вакцинопрофилактики.

Результаты исследований, представленные отечественными и зарубежными авторами, свидетельствуют, что вопрос усовершенствования вакцины от гриппа и тактики ее применения остается актуальным.

Нет работ по исследованию эпидемической ситуации заболеваемости гриппом и ОРВИ в период массовой иммунизации населения с использованием отечественных вакцин от гриппа для контингентов детей от 6 месяцев до 2 лет и взрослых 60 лет и старше.

Все вышеперечисленное послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в период с 2010 по 2016 гг. на кафедре эпидемиологии базе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России» (ректор – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Ковтун О.П.).

Клинический материал набран на базе Муниципального автономного учреждения «Детская городская клиническая больница № 11» г. Екатеринбург, Муниципального бюджетного учреждения «Центральная городская больница № 7», г. Екатеринбург, исследование общего анализа крови проводили в клинической лаборатории Муниципального автономного учреждения «Детская городская клиническая больница № 11» г. Екатеринбург по общепринятой методике, сыворотки исследовали методом РТГА в ФГБУ «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития России и в лаборатории контроля биологических факторов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», РТГА проводили по стандартной методике.

Диссертационное исследование включало IV этапа.

Задачами I этапа являлись: сбор первичного материала, анализ доступных литературных источников по изучаемой проблеме, определение методов исследования, проведение ретроспективного анализа учетно-отчетной документации.

На II этапе проводилось исследование заболеваемости гриппом и ОРВИ в эпидемические сезоны 2010–2016 гг. в Свердловской области. Проанализированы недельная и месячная заболеваемость гриппом и ОРВИ, охват прививками от гриппа, заболеваемость гриппом и ОРВИ привитых и не привитых от гриппа в разных социально-возрастных группах.

На III и IV этапе проводилась оценка инновационной вакцины для групп риска: дети от шести месяцев до двух лет и взрослые 60 лет и старше –

оценивался профиль безопасности, реактогенности, клинико-эпидемиологической эффективности по индивидуальным регистрационным картам и дневникам наблюдения, иммунологическая эффективность вакцины оценивалась по результатам серологических исследований.

2.1 Материалы и объем исследования

Общий объем обработанных и проанализированных материалов составил 15 667 917 единиц, подробно материалы и объемы исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Материалы и объемы исследования

№ п/п	Наименование объекта наблюдения и материала исследования	Годы	Количество наблюдений
1.	2.	3.	4.
1	Данные учетно-отчетной документации позволили изучить проявления эпидемического процесса заболеваемости гриппом и ОРВИ в возрастных, среди привитых и непривитых, охват профилактическими прививками от гриппа в разных возрастных группах населения, оценить эпидемиологическую эффективность вакцинопрофилактики		
1.1	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»	2010–2016	78 форм
1.2	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках»	2010–2016	42 формы
1.3	Материалы государственного доклада Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Свердловской области»	2011–2016	132 стр.
1.4	Табличный материал из филиалов ФГБУЗ «ЦГ и СО» — дополнительная информационная подсистема с данными по заболевшим гриппом и ОРВИ привитым и непривитым*	2010–2016	1 434 экз.
1.5	Результаты оперативного и ретроспективного анализа, рассчитанные программой «Информационная система	2010–2016	576 наблюдений

	эпидемиологического надзора» — результаты регистрации заболевших гриппом и ОРВИ и показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ в Свердловской области данные за месяц		
1.6	Результаты оперативного и ретроспективного анализа, рассчитанные программой «Информационная система эпидемиологического надзора» — недельная заболеваемость гриппом и ОРВИ в Свердловской области	2010–2016	4 807 121 случаев
1.7	Результаты оперативного и ретроспективного анализа, рассчитанные программой «Прививки» в разных возрастных и социальных группах	2010–2016	9 836 838 прививок
1.8	Результаты дозорного и диагностического мониторинга за этиологией возбудителей гриппа и ОРВИ*	2010–2016	17 816 человек 92 799 исследований
1.9	Экстренные извещения о случаях летальных исходов с диагнозом грипп*	2010–2016	24
2	Первичная медицинская документация, позволила зафиксировать исходный статус пациентов, наблюдать за состоянием пациентов, регистрировать заболеваемость и формирование прививочного иммунитета		
2.1	Индивидуальные регистрационные карты исследований, дневники участников исследований:		
	детей от 6 месяцев до 2 лет	2010–2012	140
	взрослых от 60 лет и старше	2012–2013	721
2.2	Выписки из историй болезни (Медицинская карта стационарного пациента (история болезни) форма №003/у-80) взрослых 60 лет и старше	2012–2013	9
3	Данные журналов лабораторных исследований позволили оценить безопасность и иммуногенность вакцины		
3.1	Результаты общего анализа крови у детей от 6 месяцев до 2 лет	2010–2012	139
3.2	Результаты лабораторных исследований – РТГА определение титра антител к вирусу гриппа в сыворотках		
	детей от 6 месяцев до 2 лет	2010–2012	379
	взрослых от 60 лет и старше	2012–2013	1375

Примечание: * на основании ежегодного совместного приказа Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области и Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» «Об организации работы по профилактике эпидемического распространения гриппа и ОРВИ».

2.2 Методы исследования

Работа выполнена с использованием клинического (осмотр пациентов, анализ первичной документации), эпидемиологического, клинико-иммунологического, лабораторного, статистического методов исследования.

2.2.1 Эпидемиологический метод исследования

Для ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости гриппом и ОРВИ в эпидемические сезоны 2010–2016 гг. в Свердловской области материалами послужили: форма федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (78 форм), данные аппаратно-программного продукта «Информационная система эпидемиологического надзора» (4 807 121 единиц информации). Данные по заболеваемости гриппом и ОРВИ в Свердловской области собирались и обрабатывались в филиалах ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», затем информация передавалась в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», где обрабатывалась с помощью программы «Информационная система эпидемиологического надзора».

Для оценки многолетней динамики заболеваемости населения гриппом и ОРВИ расчеты среднегодовалого уровня заболеваемости проводились с августа одного календарного года по июль следующего календарного года (эпидемический сезон). Для оценки характера и особенностей эпидемического процесса гриппа за период 2010–2016 гг. проведен многолетний ретроспективный анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ по Свердловской области, во всех возрастных группах. Рассчитан среднегодовой уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ на 10 000 контингента, вычислена средняя ошибка показателя, вычислена верхняя и нижняя границы средней многолетней заболеваемости, определены месяцы превышения верхней границы среднего многолетнего уровня.

По факторам риска рассчитывали интенсивные показатели заболеваемости гриппом и ОРВИ на 10 000 в возрастных группах: все население, взрослые 15 лет и старше, дети 0–2 года, 3–6 лет, 7–14 лет., среднемноголетний уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ, его верхняя и нижняя границы, определяли прямолинейную тенденцию многолетней динамики заболеваемости (по методу Э.Н. Шляхтова, 1983 г.), рассчитывали ординар, сезонную и эпидемическую надбавки на 10 000 контингента, определяли их доли в уровне годовой заболеваемости [111].

Анализ внутри годовой динамики заболеваемости гриппом и ОРВИ проводился понедельно в сравнении с пороговыми значениями для Свердловской области (методические рекомендации, МР 3.1.2.0005–10). Показатель рассчитали, прибавив к пороговой заболеваемости 20%, далее описали и проанализировали следующие данные: первая неделя превышения эпидемического порога для всего населения > 20% (нед.), первая неделя превышения эпидемических порогов в возрастных группах >20% (нед.), последняя неделя превышения эпидемических порогов в возрастных группах >20% (нед.), продолжительность эпидемического подъема (нед.), доля переболевших все жители %.

Для оценки этиологической структуры возбудителей гриппа и ОРВИ использованы результаты дозорного и диагностического мониторинга. Всего обследовано 17 816 человек с диагнозом «грипп» и «ОРВИ», у которых взяты мазки из носоглотки, проведено 92 799 исследований методом ПЦР в лаборатории контроля биологических факторов ФГБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». Результаты фиксировались в журналах лабораторных исследований, расчеты произведены в программе MicrosoftExcel2010. Кроме вирусов гриппа в этиологической структуре заболеваемости выделены парагрипп типа 1,3, парагрипп типа 2,4, аденовирусная инфекция, RS-инфекция, другие возбудители гриппоподобных заболеваний (ГПЗ) к которым отнесены: бокавирус, коронавирус, метапневмовирус, риновирус и другие.

В каждый сезон из общего количества положительных результатов рассчитали долю серотипа гриппа от положительных находок гриппа и долю положительных находок гриппа среди всех положительных находок ОРВИ. Преобладающим считали штамм вируса гриппа превышающий 50% от всех циркулирующих штаммов вируса гриппа.

Данные о случаях летальных исходов с диагнозом грипп поступали из филиалов ФГБУЗ «ЦГ и СО» в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» в виде экстренных извещений 058У «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку» и внеочередных донесений (постановление № 11 главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24 февраля 2009 года).

Необходимая для работы информация оформлена в таблицу по 20 позициям (№ п/п, Фамилия Имя Отчество, пол, возраст, наличие беременности, социальное положение, место работы/учебы, должность, дата заболевания, дата обращения, диагноз при обращении, дата госпитализации, место госпитализации, основной диагноз, наличие сопутствующих заболеваний, данные о прививках против гриппа, проведение ИВЛ (да/нет, сколько дней), дата смерти, предварительный патологоанатомический диагноз, окончательный патологоанатомический диагноз, данные о лабораторном подтверждении (вид материала: прижизненный/секционный материал). Таким образом описаны 24 случая летальных исходов с лабораторно подтвержденным диагнозом Грипп в сезоны 2010–2016 гг. рассчитали относительные показатели летальных исходов, тенденции и риски.

Материалами для оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики гриппа послужили: форма федерального государственного статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» (42 формы), табличный материал из филиалов ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» (1 434 экз.), по специально разработанным таблицам в рамках организованного в Свердловской области

мониторинга за иммунизацией против гриппа в разных возрастных группах, в дополнительную информационную подсистему включена регистрация заболеваемости гриппом и ОРВИ в каждый эпидемический сезон с информацией о наличии профилактической прививки против гриппа у заболевших. Охват прививками в возрастных группах рассчитан с помощью аппаратно-программного продукта «Прививки» (9 836 838 прививок). Оценку эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики гриппа проводили на основании сопоставления интенсивных показателей суммарной заболеваемости гриппом в исследуемой (привитое население) и контрольной (не привитое население) группах, в разрезе возрастных групп. Рассчитывали и анализировали динамику охвата профилактическими прививками от гриппа, динамику заболеваемости гриппом и ОРВИ, средний многолетний показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ (на 10 тыс. населения) среди привитых и непривитых в разных возрастных группах (среди всего населения Свердловской области, детей 0–2 года (за три сезона 2013–2016 гг.), детей 3–6 лет, детей 7–14 лет, взрослых 15 лет и старше, лиц 60 лет и старше), индекс эпидемиологической эффективности (ИЭЭ).

Для сравнения заболеваемости гриппом в период до массовой иммунизации от гриппа и в период массовой иммунизации от гриппа рассчитана заболеваемость гриппом и охват прививками населения Свердловской области начиная с 1988 года.

2.2.2 Клинико-эпидемиологические методы исследования

Изучались безопасность, реактогенность и иммуногенность вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной производства ООО «НПО Петровакс Фарм», включающей протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных в аллантоисе куриных эмбрионов, связанные с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадьювантом N-оксидированным производным поли-1,4-этиленпиперазина (азоксимера бромид). Одна

иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит не менее, чем по 5 мкг гемагглютинина эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2) и типа В, производства Эббот Биолоджакалз БВ, и 500 мкг иммуноадьюванта азоксимера бромид в фосфатно-солевом буфере. В состав вакцины входили эпидемические штаммы, рекомендованные ВОЗ: на сезон 2010/2011, 2011/2012: A/California/7/2009 (H1N1)-подобный, A/Perth/16/2009 (H3N2)-подобный, B/Brisbane/60/2008-подобный, на сезон 2012/2013: A/California/7/2009 (H1N1)-подобный, A/Victoria/361/2011 (H3N2)-подобный, B/Wisconsin/1/2010-подобный.

Все исследования с привлечением человека выполнены при наличии от каждого законного представителя ребенка и взрослого, включенных в выборку, письменного информационного согласия на добровольное участие в обследовании, с обязательным соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2008).

Исследование в группе дети от шести месяцев до 2 лет проведено, в эпидемических сезонах 2010–2011 гг., 2011–2012 гг., лиц 60 лет и старше с апреля 2012 по июль 2013 года.

Для анализа безопасности (клинические и лабораторные показатели) и переносимости (реактогенность и нежелательные явления) вакцины Гриппол® плюс использовали критерии Руководства по надлежащей клинической практике, соответствующие требованиям международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим продуктам, предназначенным для применения человеком (ICH). Для оценки реактогенности за привитыми проводили наблюдение, регистрировались местные и системные реакции. К местным реакциям относили: боль в месте инъекции, покраснение (мм), припухлость (мм), инфильтрат (мм), зуд, увеличение регионарных лимфатических узлов. К системным реакциям относили: повышение температуры тела выше 37°C, недомогание, головную боль, мышечную боль, артралгию, нарушение сна, нарушение аппетита, тошноту, рвоту, боли в животе, насморк, кашель, гиперемию зева, повышенное потоотделение, тремор.

Нежелательные явления регистрировались постоянно во время проведения исследования (Рисунок 1, 2). В каждом случае появления неблагоприятного явления оценивали длительность, выраженность, серьезность и причинно-следственную связь с введением вакцины (по мнению исследователя). Вывод о наличии и выраженности (слабые, умеренные, тяжелые) нежелательного явления делался на основании объективной оценки исследователя, субъективного отчета исследуемого.

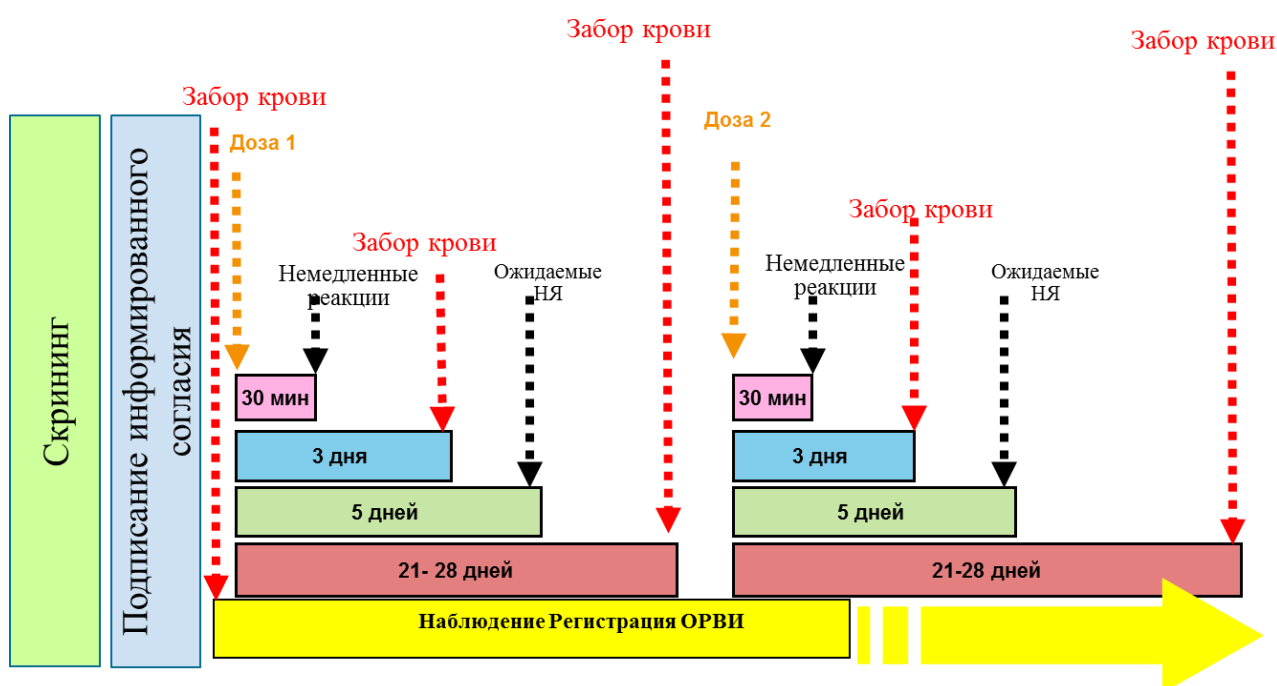


Рисунок 1 – Дизайн исследования безопасности, реактогенности, иммунологической эффективности вакцины Гриппол® плюс детей от 6 мес. до 2 лет

У детей с 6 месяцев до 2 лет проводили сравнительную оценку реактогенности, иммунологической активности отечественной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс при однократной и двукратной вакцинации с интервалом в 4 недели, в объеме 0,25 и 0,5 мл.

Дизайн исследования: рандомизированное, двойное слепое, контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах, проведена вакцинация 140 детей в возрасте с 6 месяцев до 2 лет включительно (35 месяцев).

Критерии включения: информированное согласие одного из родителей участника, дети обоего пола в возрасте от 6 месяцев до 2 лет (включительно), отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению и критериями исключения, дети, не привитые против гриппа.

Проведенные в исследовании процедуры и график обследования представлен на Рисунке 1, всего наблюдение за детьми проводили не менее 1,5 месяцев с момента первой вакцинации.

Дети вакцинированы внутримышечно: в возрастной группе от 6 месяцев до 1 года – в передне-наружную область бедра, в возрастной группе от 1 года до 2-х лет (включительно) – в верхнюю треть плеча.

Для оценки реактогенности вакцины за привитыми проводили наблюдение в течение 30 минут и 21 день после 1 и 2 вакцинации т.е. всего 42 дня. Регистрировали местные и системные реакции, их оценивали по степени выраженности и продолжительности. Результаты фиксировались в индивидуальных регистрационных картах (140 карт).

В исследовании участвовали 140 детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет (включительно), которые объединены в две группы наблюдения: по 0,5 мл привито 70 детей – (средний возраст – 18 ± 7 мес.), при этом мальчиков 36 (51%), девочек 34 (49%), по 0,25 мл привито также 70 детей – (средний возраст – 19 ± 7 мес.), при этом мальчиков 35 (50%), девочек 35 (50%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение детей, включенных в исследование вакцины Гриппол® плюс по 0,25 мл и 0,5 мл, по полу и возрасту

Группа привитых	Гриппол® плюс 0,25 мл (n=70)			Гриппол® плюс 0,5 мл (n=70)		
	6–12 мес	13–24 мес.	25–35 мес.	6–12 мес.	13–24 мес.	25–35 мес.
Кол-во мальчиков	48%	60%	25%	48%	57%	46%
Кол-во девочек	52%	40%	75%	52%	43%	54%
Всего	33%	50%	17%	39%	43%	19%

Описательная статистика базовых характеристик пациентов включала в себя возраст и пол пациентов. Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий между группами ни по одному из базовых показателей ($p > 0,05$).

У взрослых 60 лет и старше кроме исследования реактогенности и иммуногенности гриппозной вакцины Гриппол® плюс, изучали ее клинико-эпидемиологическую эффективность и влияние перорального иммуномодулятора азоксимера бромида на повышение иммуногенности гриппозной вакцины. Совместно с вакциной применялось иммуномодулирующее средство азоксимера бромид производства ООО «НПО Петровакс Фарм», таблетки по 12 мг в смеси со вспомогательными веществами: маннитол, повидон, бетакаротин – до 18 мг, вспомогательные вещества: лактоза, крахмал картофельный, стеариновая кислота до получения таблетки массой 0,25 г., который принимали 5 дней до вакцинации 2 раза в день под язык.

Проведенные в исследовании процедуры и график обследования представлен на Рисунке 2.

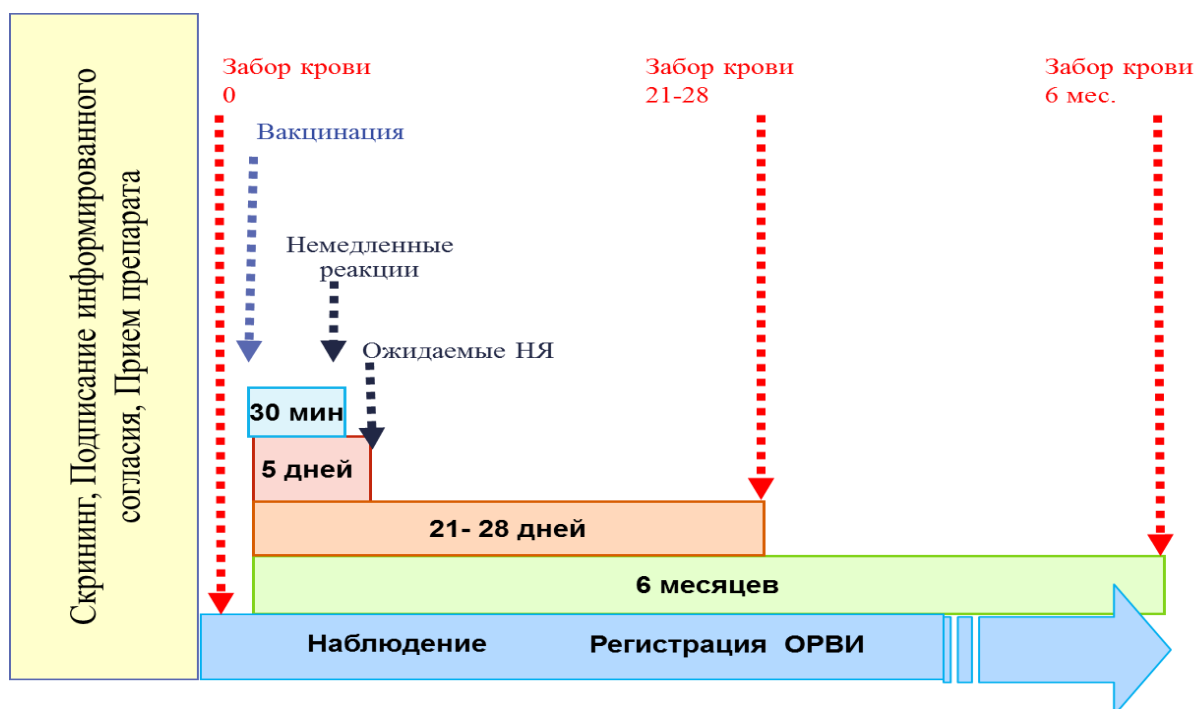


Рисунок 2 – Дизайн исследования безопасности, реактогенности, иммунологической и клинико-эпидемиологической эффективности вакцины Гриппол® плюс у лиц 60 лет и старше

Всего в исследовании принял участие 721 человек. Добровольцы скринированы в соответствии с критериями включения и невключения, и распределены на три группы: группа 1 «невакцинированные» 241 человек, группа 2 «привитые Гриппол® плюс и получавшие азоксимера бромид» 241 человек, группа 3 «привитые Гриппол® плюс и препарат плацебо» 239 человек.

Дизайн исследования: открытое проспективное типа «случай-контроль», рандомизированное в основной группе по двум схемам вакцинации с ослеплением по конечным точкам.

Критерии включения: информированное согласие участника, лица обоего пола в возрасте от 60 лет и старше, отсутствие вакцинации в предшествующий данному клиническому исследованию эпидсезон, отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению Гриппол® плюс и препарата Полиоксидоний®.

За период проведения исследования из него выбыл 21 человек. Взрослые 60 лет и старше распределены в две группы: закончивших исследование без существенных отклонений от протокола (PP-популяция) и пациенты, у которых есть хотя бы одно измерение реактогенности после приема препарата (ITT-популяция), Таблица 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов на группы в исследовании безопасности, реактогенности, иммунологической и клинико-эпидемиологической эффективности вакцины Гриппол® плюс у лиц 60 лет и старше

Распределение пациентов	Количество пациентов (доля, %)
Включено в исследование	721 (100,0)
Группа 1 (Невакцинированные)	241 (33,4)
Группа 2 (Гриппол® плюс и азоксимера бромид)	241 (33,4)
Группа 3 (Гриппол® плюс и Плацебо)	239 (33,1)
Популяция для анализа безопасности (ITT) – включены все пациенты, включая 21 выбывшего	721 (100,0)
Преждевременно выбыло	21 (2,9)
Пациенты, которые выполнили все процедуры настоящего исследования (PP)	700 (97,1)

Данные проанализированы в двух популяциях пациентов: эффективность – для РР-популяции, и реактогенности – для ИТТ-популяции. Кроме того, дополнительно проведен анализ параметров эффективности для ИТТ-популяции (Таблица 3).

Наблюдение за участниками исследования проводилось в течение 30 минут, 5 дней и 6 месяцев после вакцинации, все участники вели дневники. Во всех трех группах лиц 60 лет и старше регистрировали местные (объективные и субъективные) и системные реакции, их оценивали по степени выраженности и продолжительности, наблюдали за жизненно важными показателями (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела, частота дыхания). Результаты фиксировались в индивидуальных регистрационных картах (721 карт).

Описательная статистика различных базовых характеристик пациентов включала в себя возраст и пол пациентов, а также некоторые заболевания, состояния и данные анамнеза (глава 2). Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий между группами ни по одному из базовых показателей, за исключением доли пациентов, ранее прививавшихся от гриппа ($p < 0,05$).

Таблица 4 – Оценка достоверности различий между группами исследуемых лиц 60 лет и старше по доле ранее прививавшихся от гриппа

Прививка от гриппа ранее	Группа 1 (невакцинированные)	Группа 2 (Гриппол® плюс+ азоксимера бромид)	Группа 3 (Гриппол® плюс + Плацебо)	P(Fisher)
Нет (n, %)	240 (99,6%)	110 (45,6%)	111 (46,4%)	<0,001
Да (n, %)	1 (0,4%)	131 (54,4%)	128 (53,6%)	

Среди невакцинированных лиц 60 лет и старше только 0,4% прививались от гриппа ранее, тогда как в обеих подгруппах вакцинированных участников исследования доля прививавшихся ранее составляет порядка половины (Таблица 4).

Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности вакцины Гриппол® плюс изучена в эпидемическом сезоне 2012–2013 гг. В течение 6 месяцев проводилось наблюдение и регистрировались заболевания гриппом и ОРВИ в двух группах: вакцинированные от гриппа (группа 2 и 3, n=480 человек), не вакцинированные от гриппа (группа 1, n=241 человек).

Критериями эффективности считалась разница в частоте регистрации ОРВИ между 2 и 3 группами привитых и группой 1 (непривитыми).

В течение 6 месяцев исследования у всех участников исследования собирали сведения обо всех случаях заболеваний ОРВИ, включая грипп, а также других заболеваний респираторного тракта: обострение хронических заболеваний верхних дыхательных путей, острых и обострений хронических заболеваний нижних дыхательных путей. Заболеваемость (как первичную, так и обострение хронических болезней) учитывали по посещениям врача больными в поликлинике и на дому (записи амбулаторной карты), вызовам скорой помощи, и по количеству госпитализаций (по данным амбулаторных карт и выписок из историй болезни). Критерием постановки диагноза ОРВИ являлось острое заболевание респираторного тракта с преимущественным поражением различных отделов верхних дыхательных путей. Также собраны данные о тяжести заболеваний, длительности и наличии осложнений.

2.2.3 Лабораторные методы исследования

В рамках оценки безопасности вакцины проанализированы в динамике следующие лабораторные показатели общего анализа крови: уровень гемоглобина, число эритроцитов и лейкоцитов, СОЭ.

Общий анализ крови проводили в клинической лаборатории МАУ «ДГКБ № 11» по общепринятой методике (139 образцов крови).

Забор крови для ОАК проведен на 0 день у половины детей из 140, на 3 день – после 1-й (у 25% из 50% детей) и 2-ой вакцинации (у других 25% из 50% детей).

Таблица 5 – Схема распределения вакцинируемых детей от 6 месяцев до 2 лет для забора крови на общий анализ

Объем вакцины	До вакцинации	3–5 день после вакцинации	
		первой	второй
Гриппол® плюс 0,25 мл	37 чел	19 чел	15 чел
Гриппол® плюс 0,5 мл	35 чел	16 чел	16 чел
Всего	72 чел	35 чел	31 чел

Исходно, до вакцинации, общий анализ крови (ОАК) проведен у 37 детей, привитых в объеме 0,25 мл, через 3 дня после первой вакцинации – у 19 детей, а на 3-й день после второй вакцинации – у 15 детей. У 3 детей ОАК выполнен только исходно (Таблица 5).

У 35 детей, привитых в объеме 0,5 мл, ОАК проведен до вакцинации, через 3 дня после первой вакцинации – у 16 детей, на третий день после второй вакцинации – у 16 детей. У 3 детей ОАК выполнен только исходно (Таблица 5).

Для оценки показателей общего анализа крови использованы нормы для детей с 6 до 12 месяцев и с 1 года до 3-х лет, предусмотренные инструкцией к тест-системе, использованной в клинической лаборатории ДГКБ № 11 (Таблица 6).

Таблица 6 – Нормативы показателей ОАК для детей и общая характеристика детей в зависимости от проведения ОАК до вакцинации Гриппол® плюс в объемах 0,25 мл и 0,5 мл

Показатели ОАК	Норма 6 мес.–1 год	Норма 1 г – 3 г	ОАК до вакцинации в объеме 0,25 мл, n=37	ОАК до вакцинации в объеме 0,5 мл, n=35
Гемоглобин, г/л	115–135	110–133	120,6 ± 1,7	123,7 ± 1,8
Эритроциты, x10 ¹² /л	3,8–4,6	4,0–4,4	4,31 ± 0,07	4,44 ± 0,07
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	6,7–11,3	6,3–10,7	7,86 ± 0,26	8,36 ± 0,29
Лимфоциты, %	3,9–10/44– 66	44–66	56,93 ± 5,4	53,29 ± 2,1
Моноциты, %	47–69/4–10	4–6	6,73 ± 0,89	5,21 ± 0,4
СОЭ, мм/ч	5–9	5–11	3,65 ± 0,39	4,69 ± 0,57
Возраст, мес			18,7 ± 1,1	18,11 ± 1,2
Мальчики, абс. (%)			17 (46)	20 (57)
Девочки, абс. (%)			20 (54)	15 (43)

При сравнении исходных показателей ОАК детей сдававших кровь после 1-ой вакцинации в подгруппах, получавших вакцину в объеме 0,25 мл и 0,5 мл, отличий не выявлено. Группы сопоставимы по возрасту ($p=0,547$) и полу ($p=0,866$). Кроме того, группы не различались по исходному уровню гемоглобина ($p=0,332$, рассчитано для $n=37/35$ соответственно), числу эритроцитов ($p=0,178$) и лейкоцитов ($p=0,086$) (Таблица 6).

Оценка иммуногенности вакцины, производилась в соответствии с международными стандартами гармонизации требований к противогриппозным вакцинам Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам (CPMP/BWP/214/96), к показателям эффективности гриппозных вакцин (Таблица 7).

Таблица 7 – Критерии иммуногенности в соответствии с требованиями международных стандартов CPMP к показателям эффективности гриппозных вакцин

Критерии иммуногенности	18–60 лет	60 лет и старше
Уровень сероконверсии (доля лиц, у которых титр антител увеличился в 4 раза в сравнении с исходным)	$\geq 40\%$	$\geq 30\%$
Уровень серопротекции (доля лиц, ответивших выработкой антител в титре 1/40 и выше)	$\geq 70\%$	$\geq 60\%$
Фактор сероконверсии (кратность нарастания СГТ антител в сравнении с исходным)	$\geq 2,5$	$\geq 2,0$

Поскольку не существует специальных критериев оценки иммуногенности при вакцинации детей, при оценке результатов использовались критерии для взрослых. Для всех возрастных групп вакцина считается иммуногенной, если соответствует, по крайней мере, одному из критериев (Таблица 7).

Для оценки иммуногенности у детей проводился забор крови: до вакцинации и через 21 день после 1-й и 2-ой вакцинаций, РТГА проводили в ФГБУ «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития России по общепринятой методике (379 сывороток), у взрослых – до вакцинации, на 21–28-й день и через 6 месяцев после вакцинации (1 375 сывороток) исследование

проводили в лаборатории контроля биологических факторов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» по стандартной методике. За титр антител в сыворотке принято наивысшее разведение сыворотки, которое еще полностью тормозит гемагглютинацию.

2.2.4 Методы статистической обработки результатов исследований

Анализ результатов выполненных исследований проводился на персональном компьютере Intel® Pentium® (Windows 7 Профессиональная) с помощью пакета прикладных программ Microsoft® Office 2010. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0». При анализе использованы стандартные методы и процедуры, имеющиеся в указанной статистической программе.

Описательная статистика базовых характеристик пациентов обоих исследований включала в себя возраст и пол пациентов. Для пациентов 60 лет и старше, еще и некоторые заболевания, состояния и данные анамнеза: артериальная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, эмфизема, астма, прочие заболевания легких, заболевания ЖКТ, инсульт, заболевания ЦНС, диабет, заболевания эндокринной системы, онкологические заболевания, гематологические заболевания, аутоиммунные заболевания, прочие заболевания, аллергологический анамнез и поствакцинальные реакции в анамнезе, за 30 дней до скрининга фиксировались: ОРВИ, обострение хронического респираторного заболевания, вызов врача, вызов скорой помощи, госпитализация, чрезкожная коронарография.

Для выявления статистически значимых различий между группами по частоте развития тех или иных реакций построена модель обобщенной линейной регрессии GLM, где в качестве зависимой переменной использовался факт развития данной реакции у пациента (Да/Нет), а в качестве предикторов применялись «исследуемый препарат» (1 – для азосксимера бромида, 0 – для Плацебо), «номер визита», а также их парное взаимодействие.

Для статистической обработки демографических характеристик использовались общепринятые методы описательной статистики.

Проверка на нормальность распределения проводилась графически (построение диаграмм) и аналитически (тест Шапиро-Уилка). Для количественных показателей с нормальным распределением в качестве общего теста использован дисперсионный анализ, а для post-hoc сравнений использован t-тест.

Для количественных показателей с распределением, отличающимся от нормального, использован тест Крускала-Уолиса, а для post-hoc сравнений — тест Уилкоксона для несвязанных выборок и для парных значений, а также описание количественных признаков выполнено с помощью медианы (25;75, процентиля).

В главе 3 в таблицах указаны средние значения соответствующих параметров и их ошибки среднего ($M \pm m$) или процент и его ошибка ($\% \pm m$). Статистический анализ общего анализа крови проведен с применением критерия Манна-Уитни (для независимых выборок).

Для частотных показателей (результаты оценки реактогенности и иммуногенности) в качестве общего теста использован χ^2 -критерий (или тест Фишера, если количество наблюдений в одной ячейке не превышало пяти). Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска использован статистический показатель – отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Для изменения какого-либо явления на протяжении определенного промежутка времени проведен анализ динамического ряда, расчет степени достоверности тенденции. Для оценки степени достоверности тенденции применялось значение коэффициента корреляции R – квадрат (R^2).

Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Глава 3.

ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГРИППА И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ СЕЗОНЫ 2010–2016 гг. В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Эпидемический процесс заболеваемости гриппом и ОРВИ в Свердловской области проанализирован за эпидемические периоды с 2010 по 2016 гг. (Рисунок 3).

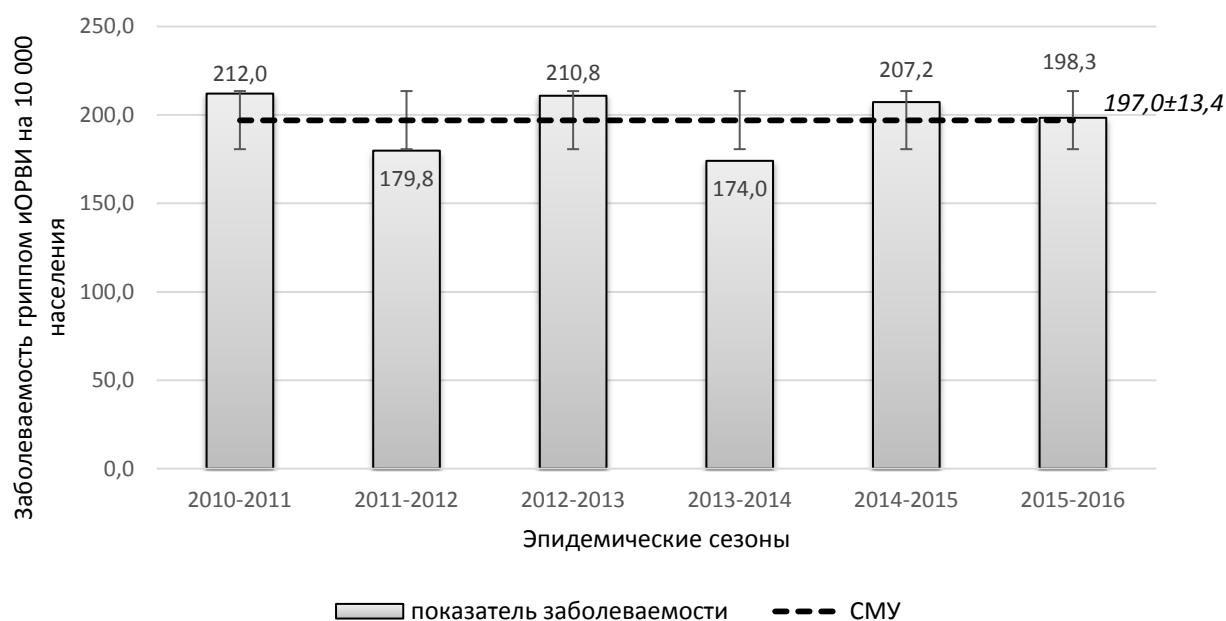


Рисунок 3 – Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ населения Свердловской области

В многолетней динамике проявления эпидемического процесса гриппа и ОРВИ населения Свердловской области в период 2010–2016 гг. показатели населения зарегистрированы в пределах среднего многолетнего уровня

(197,0±13,4 на 10 000 населения) в эпидемических сезонах 2010-2011, 2012-2013 гг., 2014-2015 и 2015-2016 гг., и составили 212,0, 210,8, 207,2 и 198,3 на 10 000 населения соответственно (Рисунок 3). Показатель заболеваемости оставался ниже СМУ в эпидемические сезоны 2011-2012 и 2013-2014 гг. - 179,8 и 174,0 на 10 000 всего населения, соответственно (Рисунок 3).

3.1 Анализ многолетней заболеваемости гриппом и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемические сезоны 2010–2016 гг.

Эпидемическая надбавка (ЭН) превышена в сезон 2012–2013 гг. и 2014–2015 г. — 81,7 и 79,5 на 10 000 населения соответственно (СМУ ЭН 64,3±13,2 на 10 000 населения, Таблица 8), в сезоне 2010–2011 гг. оставалась в пределах СМУ 72,8 (на 10 000 населения, Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели эпидемического процесса гриппа и ОРВИ всего населения в сезоны 2010–2016 гг. на 10 000 населения

Период наблюдения	Уровень годовой заболеваемости	Ординар	Сезонная надбавка	Эпидемическая надбавка	Месяцы подъема выше СМУ внутригодовой заболеваемости
2010–2011	212,0	88,2	51,0	72,8	Февраль, Март
2011–2012	179,8	81,9	54,7	43,2	Февраль
2012–2013	210,8	77,5	51,6	81,7	Январь, Февраль, Март
2013–2014	174,0	80,3	45,2	48,5	Март
2014–2015	207,2	88,3	39,4	79,5	Февраль, Март
2015–2016	198,3	81,7	56,4	60,2	Январь, Февраль
СМУ	197,0±13,4	83,0±3,6	49,7±5,2	64,3±13,2	

В эпидемические сезоны 2011–2012 и 2013–2014 гг. ЭН так же, как и показатель заболеваемости оставалась ниже СМУ 43,2 и 48,5 на 10 000 всего населения соответственно (Таблица 8).

Внутригодовая динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ в наблюдаемые эпидемические сезоны по среднемноголетним данным приходилась на январь, февраль и март месяцы, в этот же период по данным дозорного мониторинга зарегистрирован рост циркуляции среди населения вирусов гриппа (Таблица 8, 11).

Анализ структуры заболеваемости в исследуемые сезоны показал, что дети являются ведущей возрастной группой по риску заболевания гриппом и ОРВИ: 0–2 года (1 242,9±62,8), ЭН – 271,1±77,5, 3–6 лет – 1 069,3±61,2, ЭН 370,7±110,3, 7–14 лет – 454,3±45,4, ЭН 255,4±82,1. Средний многолетний показатель заболеваемости детей 0–2 года в 6,3 раза выше (ЭН в 4,2 раза), чем у всего населения (197,0±13,4) и в 16,3 раза выше (ЭН в 10,2 раза), чем у взрослых ($p < 0,05$, Таблица 9).

Таблица 9 – Заболеваемость гриппом и ОРВИ в разрезе возрастных групп в эпидемические сезоны 2010–2016 гг. (на 10 000 контингента)

Контингент / Средний многолетний показатель	Все население	Взрослые 15 лет и старше	Дети 0–2	Дети 3–6	Дети 7–14
Заболеваемости	197,0±13,4	76,4±7,4	1 242,9±62,8*	1 069,3±61,2	454,3±45,4
Эпидемической надбавки	64,3±13,3	26,5±7,8	271,1±77,5	370,7±110,3	255,4±82,1

Примечание: * – $p = 0,007$ (χ^2) в сравнении с ЭН в контингенте «Взрослые 15 лет и старше».

Самый высокий показатель ЭН в контингенте дети 3–6 лет (370,7±110,3), что в 5,8 раза выше, чем у всего населения (64,3±13,3) и в 14,0 раза выше, чем у взрослых 26,5±7,8 ($p < 0,05$).

Понедельная заболеваемость гриппом и ОРВИ в Свердловской области подтверждает анализ многолетней заболеваемости: благополучными можно считать сезоны 2011–2012 и 2013–2014 гг. в сравнении с эпидемическими сезонами 2010–2011, 2012–2013, 2014–2015, 2015–2016 гг. (Рисунок 4).

Эпидемический подъем заболеваемости превышающий ЭП начинался на первой неделе одного календарного года и заканчивался на 16 неделе следующего календарного года.

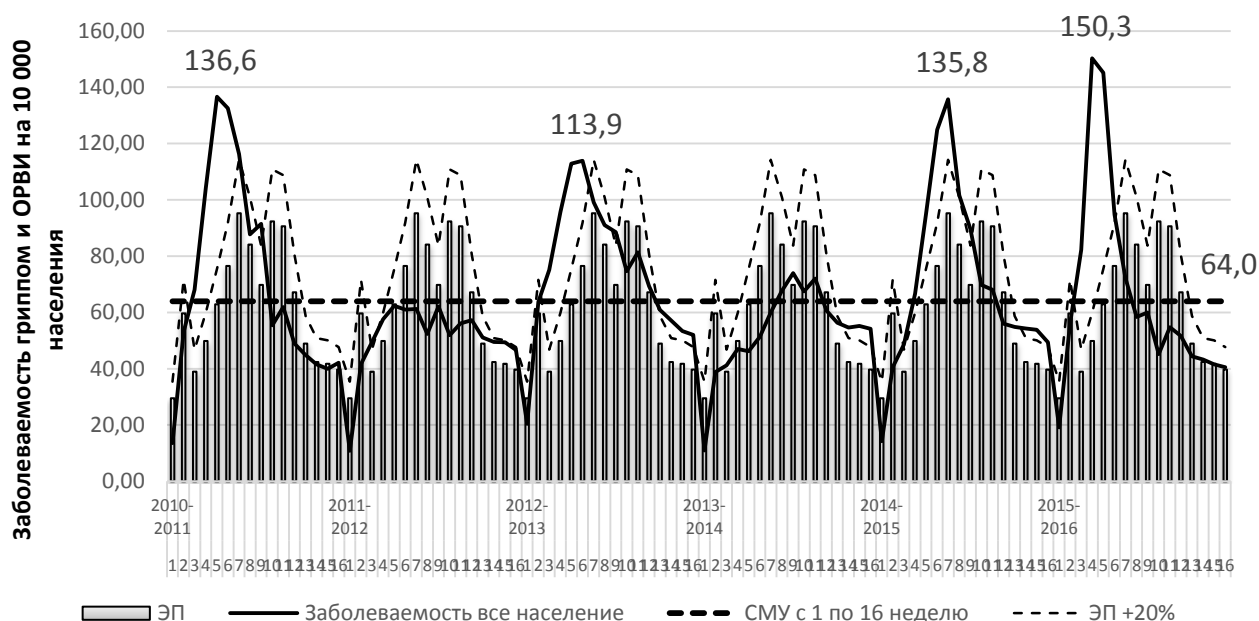


Рисунок 4 – Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ среди всего населения с 1 по 16 неделю в эпидемические сезоны 2010–2016 гг.

Оба сезона (2011–2012 и 2013–2014 гг.) этиологически связаны с циркуляцией штамма вируса гриппа А (H3N2) – 87,0% и 60,0% (Таблица 10), доля переболевших в эти сезоны составила 1,1% и 1,6%, число летальных случаев 0 и 1, продолжительность эпидемии 1 и 3 недели соответственно (Таблица 10).

Пиковые значения недельной заболеваемости гриппом и ОРВИ минимальные за шесть лет: 49,4 (на 10 000 населения) на третьей неделе в сезон 2011–2012 и 55,2 (на 10 000 населения) на 15 неделе в сезон 2013–2014 гг. В сезон 2013–2014 гг. эпидемия началась позже – с 14 недели. Во все остальные наблюдаемые сезоны подъем заболеваемости выше пороговых значений зарегистрирован на 3 календарной неделе.

Таблица 10 – Характеристика эпидемического процесса заболеваемости гриппом и ОРВИ в эпидемических сезонах 2010–2016 гг.

Сезон	2010– 2011	2011– 2012	2012– 2013	2013– 2014	2014– 2015	2015– 2016
Заболеваемость гриппом и ОРВИ в неделю пика эпидемии (на 10 000 населения)	136,6 5 неделя	49,4 3 неделя	113,9 6 неделя	55,2 15 неделя	135,8 7 неделя	150,3 4 неделя
Первая неделя превышения эпидемического порога для всего населения > 20% (нед.)	3	3	3	14	3	3
Первая неделя превышения эпидемических порогов в возрастных группах >20% (нед.)	1 дети 0–2 года	1 дети 0–2 года	1 дети 0–2 года; 3–6 лет	2 дети 0– 2 года; 3–6 лет	1 дети 0– 2 года	1 дети 0– 2 года; 3–6 лет
Продолжительность эпидемии (нед.)	6	1	8 (две волны)	3	10 (две волны)	4
Доля переболевших все жители %	6,5	1,1	6,2	1,6	8,2	4,7
Летальные случаи (абс.)	9	–	7	1	2	5

Также сезон 2012–2013 гг. характеризовало два периода подъема заболеваемости, что связано с одновременной циркуляцией двух штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 (доминирующий 62,0%) и В (27,0%). (Таблица 11).

Этиологически сезоны 2010–2011, 2012–2013 и 2015–2016 гг. связаны с циркуляцией штамма вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 – 80,0%, 62,0% и 71,0% (Таблица 11), пиковые значения недельной заболеваемости 136,6 (на 5 неделе), 113,9 (на шестой неделе) и 150,3 (на четвертой неделе) на 10 000 населения (соответственно), доля переболевших в эти сезоны составила 6,5%, 6,2% и 4,7%,

число летальных случаев 9, 7 и 5, продолжительность эпидемии 6, 8 и 4 недели соответственно (Таблица 10).

Таблица 11 – Этиологическая структура вирусов гриппа среди положительных находок у лиц с клиникой ОРВИ в эпидемических сезонах 2010–2016 гг.
(по результатам мониторинга)

Сезон \ Штамм	2010– 2011	2011– 2012	2012– 2013*	2013– 2014	2014– 2015*	2015– 2016
А(Н1N1)pdm09	80,0%	4,0%	62,0%	4,0%	1,0%	71%
А (Н1N1)	–	–	–	2,0%	1,0%	–
А (Н3N2)	–	87,0%	4,0%	60,0%	25,0%	4,0%
В	20%	9,0%	27,0%	7,0%	59,0%	–
А нетипированный	–	–	7,0%	27,0%	14,0%	25,0%

Примечание: * – зарегистрирована циркуляция двух штаммов вируса гриппа в сезоне и два периода подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ.

В эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. отмечено два периода подъема заболеваемости, что связано с одновременной циркуляцией двух штаммов вируса гриппа в сезоне: доминирующего штамма вируса гриппа В (59,0%) и А (Н3N2) – 25,0%, это повлияло на продолжительность эпидемического подъема заболеваемости – 10 недель, максимальной за изучаемый период долей переболевших жителей (8,2%), двумя летальными случаями. Пик заболеваемости гриппом и ОРВИ в данном сезоне пришелся на седьмую неделю – 135,8 на 10 000 населения (Таблица 10).

3.2 Эпидемиологические особенности заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными заболеваниями в сезоны 2010–2016 гг.

Сезон 2010–2011 гг. в отличие от остальных характеризовался наибольшим уровнем заболеваемости во всех возрастных группах (2 559,1 на 10 тыс. населения), основной группой риска в этот эпидемический сезон являлись дети 0–2 (21 369,4 на 10

тыс. контингента) и 3–6 (14 778,3 на 10 тыс. контингента) лет. Доля переболевших жителей составила 6,5% (Таблица 10).

Превышение эпидемического порога всего населения на 20% и более зарегистрировано на 3 неделе (+174,6%), оно соответствовало началу активной циркуляции вируса гриппа В с последующей сменой на 5 неделе вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09. Заболеваемость гриппом и ОРВИ в неделю пика эпидемии 136,6 на 10 000 населения.

В возрастной группе детей 0–2 лет превышение эпидемических порогов на 20% и более зарегистрировано на 1 неделе (+124,6%). Далее в процесс вовлеклись дети 7–14 лет (+230,3%), взрослые с 15 лет (170,6%) и дети 3–6 лет (169,6%), (Таблица А.1 приложения А).

Превышение порога на 20% и более зарегистрировано в возрастной группе детей 0–2 года (120,1%) продолжалось вплоть до 11 недели (Таблица А.1 приложения А).

Продолжительность эпидемического подъема среди всего населения составила 6 недель (Рисунок 5).

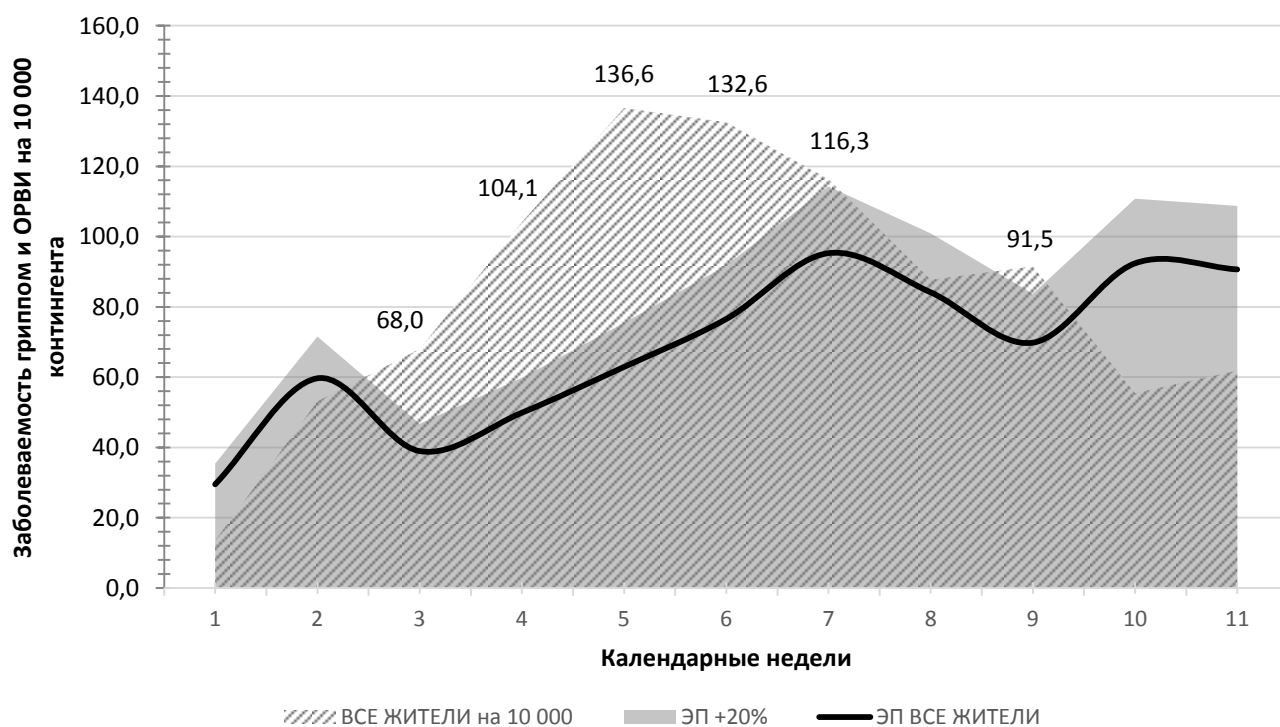


Рисунок 5 – Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ населения Свердловской области с 1 по 11 неделю в эпидемическом сезоне 2010–2011 гг. (ЭП)

В эпидемическом сезоне 2010–2011 гг. зарегистрировано 9 летальных исходов с диагнозом Грипп. В 6 случаях выделен вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, в 3 – вирус гриппа А нетипированный.

В эпидемическом сезоне 2010–2011 гг. обследовано всего 3,6 тыс. человек, проведено 13,2 тыс. исследований материала, этиологическая роль вирусов гриппа и ОРВИ выявлена в 8,4% всех положительных находок.

По результатам диагностического и дозорного мониторинга в этиологической структуре гриппа в эпидемическом сезоне 2010–2011 гг. преобладал вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 – его доля от выделенного и лабораторно подтвержденного гриппа 80%, в общей структуре ОРВИ доля вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 – составила 65% (Рисунок 6).

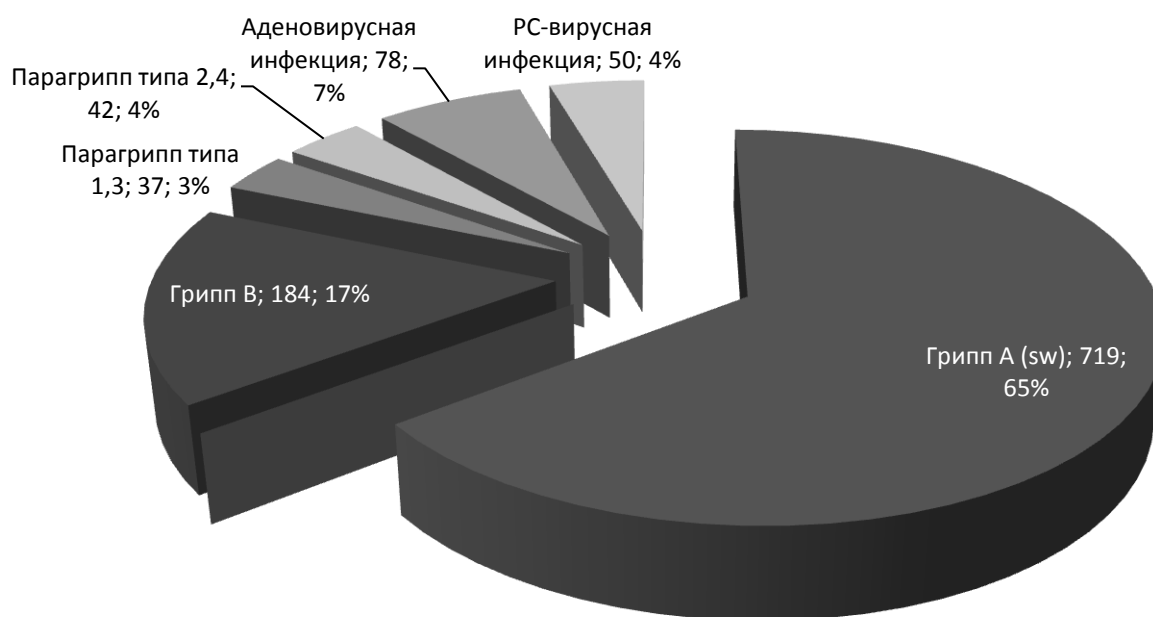


Рисунок 6 – Этиологическая структура гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2010–2011 гг.

Сезон 2011–2012 гг. характеризовался снижением заболеваемости во всех возрастных группах (2 128,7 на 10 тыс. населения) в сравнении с эпидемическим

сезоном 2010–2011 гг. Доля переболевших жителей составила 1,1%, это в 6 раз ниже, чем в предыдущем сезоне ($p < 0,05$) (Таблица 10).

Превышение эпидемического порога среди всего населения на 20% и более зарегистрировано на 3 неделе (+126,7%), сохранялось 1 неделю. Заболеваемость гриппом и ОРВИ в неделю пика эпидемии 49,4 на 10 000 населения (Рисунок 7).

Первыми в эпидемический процесс вовлекались дети 0–2 лет на 1 неделе (+121,0%). Далее превышение эпидемических порогов зафиксировано в возрастных группах: дети 7–14 лет (+158,6%), дети 3–6 лет (+136,8%) и взрослые с 15 лет (+130,9%), (Таблица А.2 приложения А).

Зарегистрирована циркуляция вируса гриппа А (H3N2) на 7 неделе, в группе детей 0–2 года выявлено превышение эпидемических порогов на 9, 11 неделе (+132,6% и +123,4% соответственно), в возрастной группе детей 7–14 лет эпидемический порог превышен на 14–15 неделях (+131,2% и +133,7% соответственно).

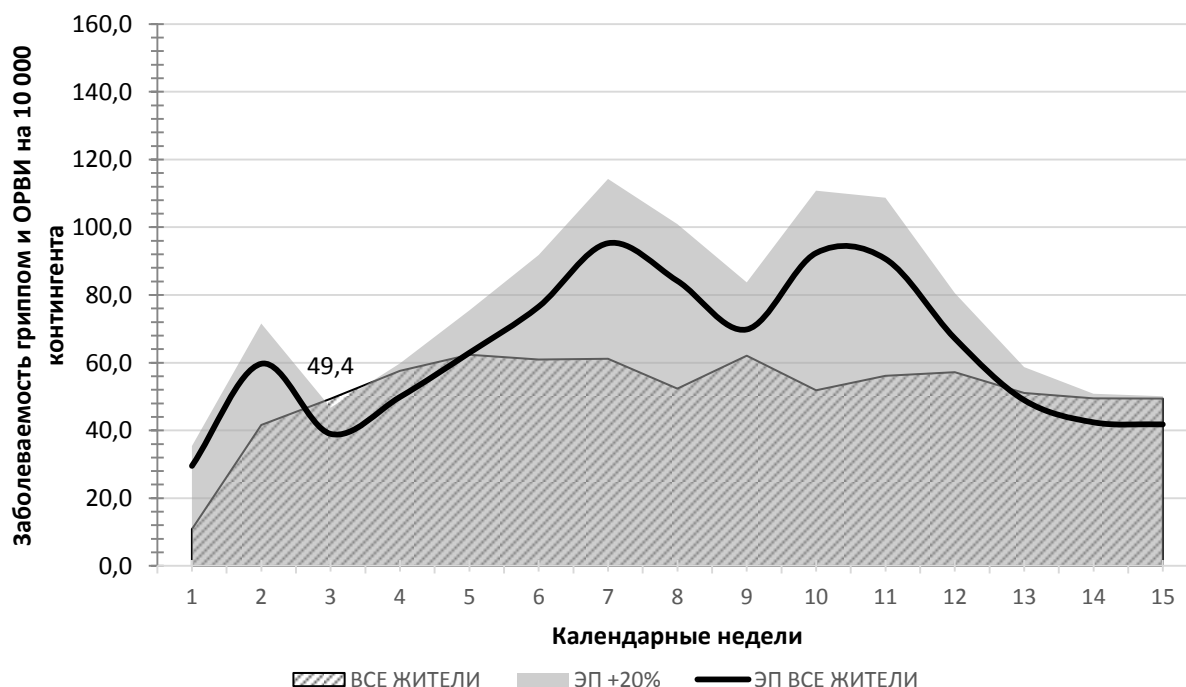


Рисунок 7 – Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ населения Свердловской области с 1 по 15 неделю в эпидемическом сезоне 2011–2012 гг. (ЭП)

Летальных исходов с диагнозом Грипп в эпидемическом сезоне 2011–2012 не зарегистрировано.

С 2011–2012 гг. обследовано всего 2,1 тыс. человек, проведено исследований материала 12,5 тыс., возбудители ОРВИ выделены в 3,5% случаев.

В этиологической структуре гриппа в сезоне 2011–2012 гг. по результатам мониторинга преобладал вирус гриппа А (H3N2), его доля 87,0% от лабораторно подтвержденного гриппа, наряду с ним в сезоне циркулировали вирус гриппа В (9,0%) и вирус гриппа А(H1N1)pdm09 – 4,0%. В общей структуре положительных находок ОРВИ доминировала RS–вирусная инфекция (36,0%), а вирус гриппа А (H3N2) составил 5% (Рисунок 8).

На активность эпидемического процесса в эпидемическом сезоне 2011–2012 гг. повлияла повышенная циркуляция RS–вирусной инфекции.

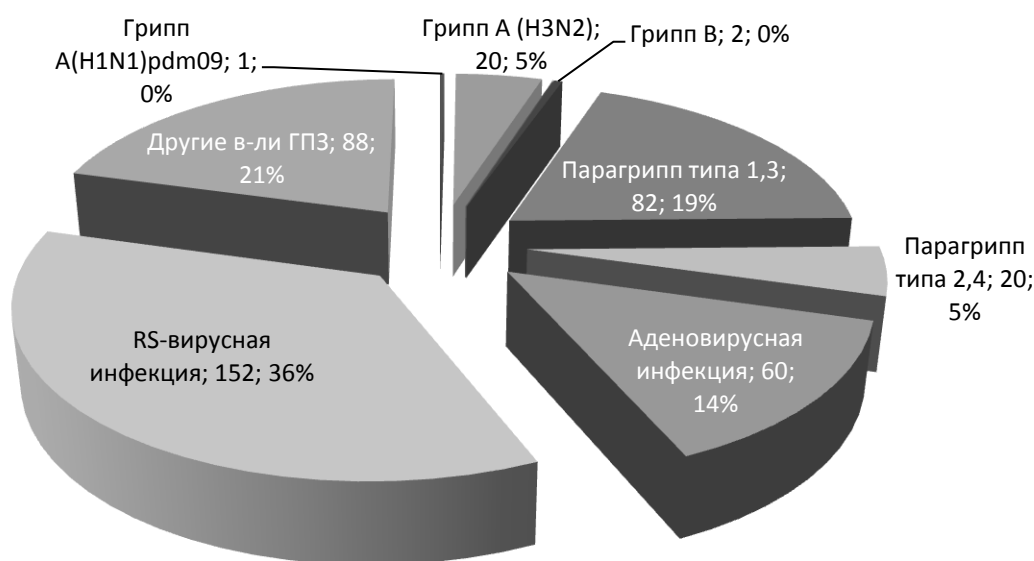


Рисунок 8 – Этиологическая структура гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2011–2012 гг.

В эпидемический сезон 2012–2013 гг. зафиксирован самый высокий показатель заболеваемости среди всего населения за исследуемый период – 2531,3 на 10 тыс. населения). Доля переболевших жителей составила 6,2% (Таблица 10).

Превышение эпидемического порога среди всего населения на 20% и более зарегистрировано на 3 неделе (+192,9%), активная циркуляция вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 началась на 3 неделе. Заболеваемость гриппом и ОРВИ в неделю пика эпидемии 113,9 на 10 000 населения.

В возрастных группах детей 0–2 и 3–6 лет превышение эпидемических порогов на 20% более в сезоне 2012–2013 началось на 1 неделе (+179,1% и +152,5% соответственно). На 2 неделе в процесс вовлекались дети 7–14 лет (+158,6%), а на 3 неделе взрослые с 15 лет и старше (+165,0), Рисунок 9 (Таблица А.3 приложения А). К 6 неделе уровень заболеваемости взрослых стабилизировался и снизился до эпидемического порога, первая волна сезона 2012–2013 гг. длилась 4 недели (Рисунок 9).

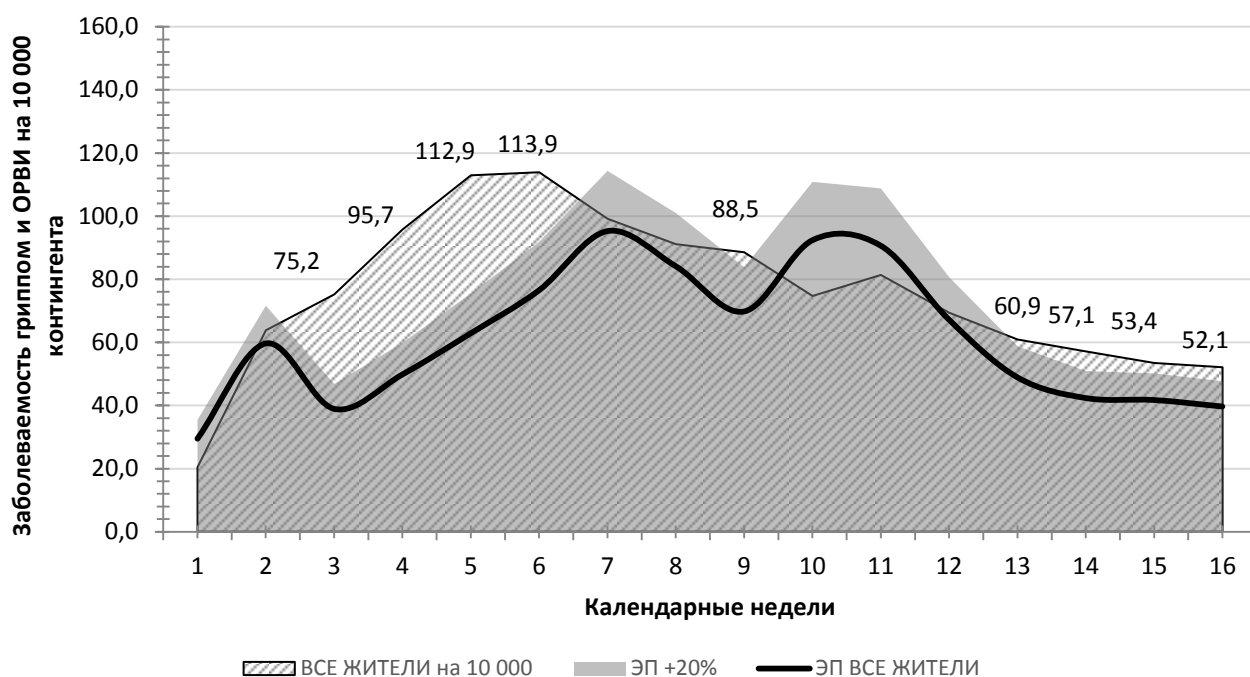


Рисунок 9 – Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ населения Свердловской области с 1 по 16 неделю в эпидемическом сезоне 2012–2013 гг. (ЭП)

Второй период эпидемического неблагополучия связан с циркуляцией вируса гриппа В, с 13 недели зарегистрирован подъем заболеваемости всего населения (+124,4%). В процесс первыми вовлекались дети 0–2 года (+132,4%), дети 3–6 лет (+124,8%), затем дети 7–14 лет (137,3%). Превышение эпидемических порогов во

второй период эпидемического подъема сохранялось 4 недели и за весь сезон 2012 – 2013 гг. составило 8 недель (Рисунок 9).

Летальных исходов с диагнозом Грипп в эпидемическом сезоне 2012–2013 зарегистрировано 7, во всех случаях выделен вирус гриппа А(Н1N1)pdm09.

В эпидемический сезон 2012–2013 гг. обследовано на вирусы гриппа и ОРВИ 1,7 тыс. человек, проведено исследований материала 11,6 тыс., возбудители выделены в 3,9% случаев.

В этиологической структуре гриппа в сезоне 2012–2013 гг. по результатам лабораторного мониторинга доминировал вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, его доля составила 62,0% от лабораторно подтвержденного гриппа, на долю вируса гриппа В приходилось 27,0%, вируса гриппа А нетипированный – 7,0%, вируса гриппа А (Н3N2) – 4,0%. В общей структуре положительных находок ОРВИ доминировали вирусы негриппозной этиологии на них приходилось 49,0%, вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 составил 16% (Рисунок 10).

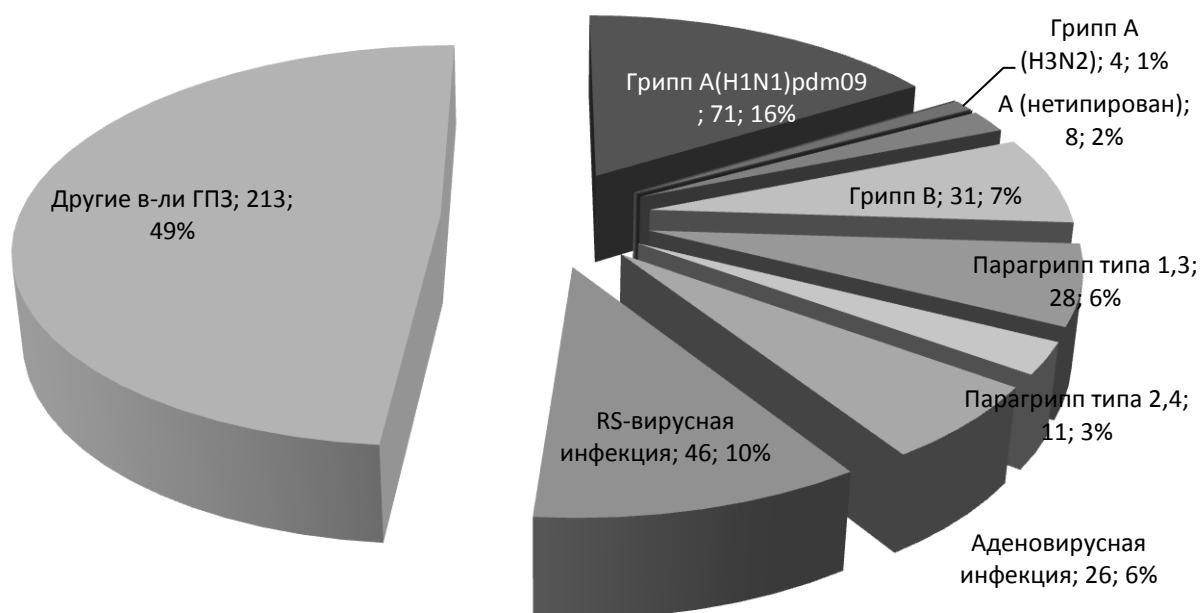


Рисунок 10 – Этиологическая структура гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2012–2013 гг.

Сезон 2013–2014 гг., в сравнении с другими исследуемыми сезонами, эпидемиологически благополучен (2 087,0 на 10 тыс. населения). Группой риска являлись дети 0–2 лет с показателем заболеваемости 14 561,0 (на 10 тыс. контингента), что в 6,7 раз выше, чем среди всего населения. Доля переболевших жителей составила 1,6% (Таблица 10). Заболеваемость гриппом и ОРВИ в неделю пика эпидемии 55,2 на 10 000 населения.

Активная циркуляция вируса гриппа А(Н3N2) началась на 8 неделе, что совпало с превышением эпидемических порогов в возрастных группах детей 0–2 и 3–6 лет (+136,1% и +123,9% соответственно). Циркуляцию нетипированного вируса гриппа А зарегистрировали с 12 недели, а с 14 недели — вируса гриппа В. Этот сезон характеризовался поздним началом в сравнении с прочими исследуемыми сезонами.

Среди всего населения и у детей 7–14 лет зарегистрировали превышение эпидемических порогов на 20% и более на 14 неделе (+129,0% и +148,5% соответственно). В возрастной группе 15 лет и старше сохранялось эпидемическое благополучие в течение всего сезона (Рисунок 11, Таблица А.4 приложения А).

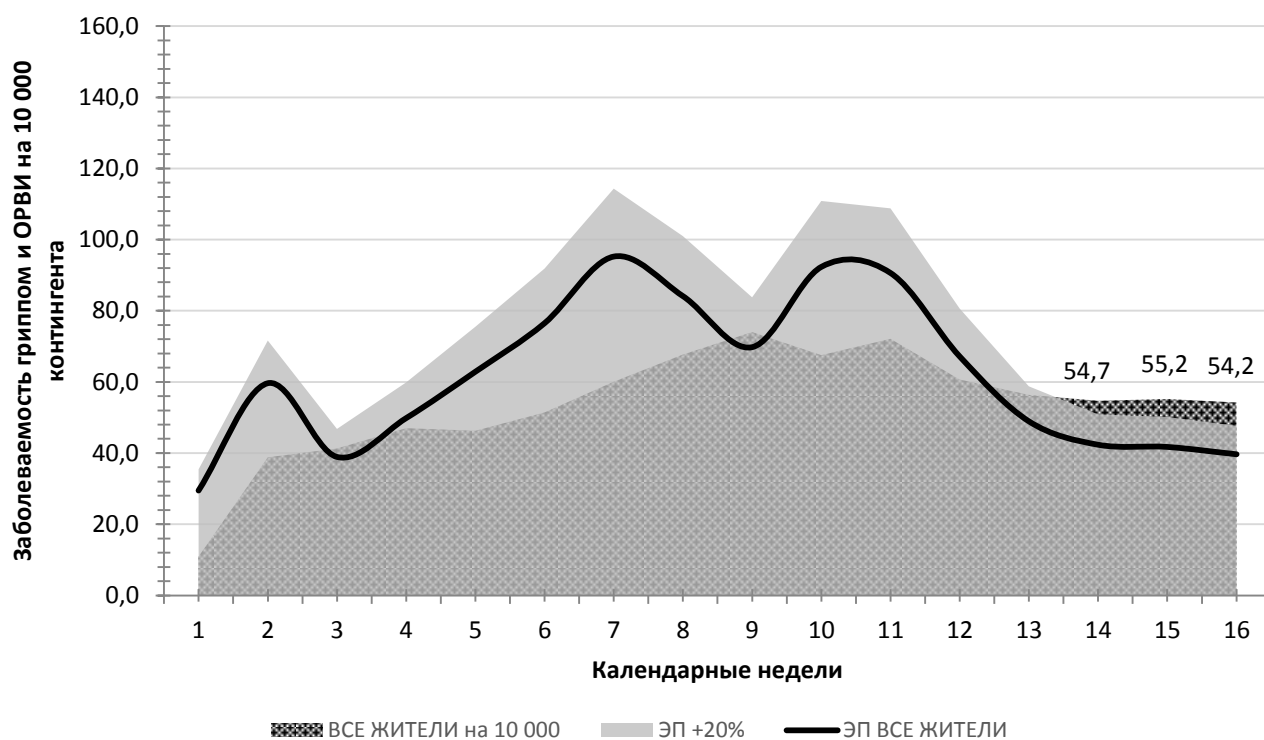


Рисунок 11 – Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ населения Свердловской области с 1 по 16 неделю в эпидемическом сезоне 2013–2014 гг. (ЭП)

К 16 неделе заболеваемость детей 7–14 лет и всего населения достигла не эпидемического уровня. Продолжительность эпидемического сезона 2013–2014 гг. составила 3 недели.

Летальный исход с лабораторно подтвержденным диагнозом Грипп в эпидемическом сезоне 2013–2014 зарегистрирован один, выделен вирус гриппа А (H3N2).

В эпидемический сезон 2013–2014 гг. обследовано на вирусы гриппа и ОРВИ 2,8 тыс. человек, проведено 2,1 тыс. исследований материала, возбудители ОРВИ диагностированы в 4,4% случаев.

В этиологической структуре гриппа в сезоне 2013–2014 гг. по результатам лабораторного мониторинга доминировал вирус гриппа А (H3N2), его доля составила 60,0%, от лабораторно подтвержденного гриппа (Рисунок 12).

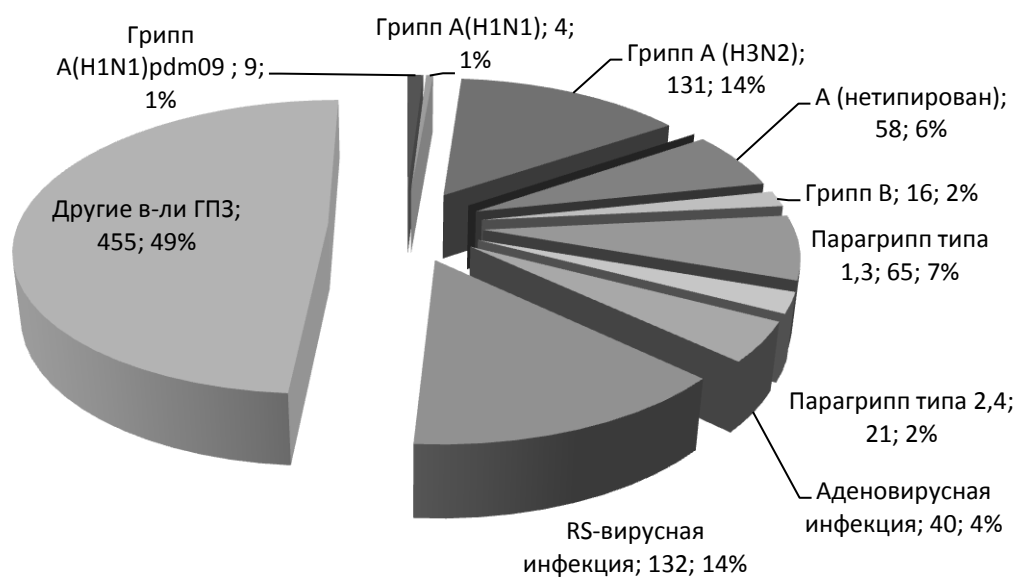


Рисунок 12 – Этиологическая структура гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2013–2014 гг.

На долю вируса гриппа А нетипированного пришлось 27,0%, вируса гриппа В (7,0%), вируса гриппа А (H1N1) pdm09 – 4,0%, вируса гриппа А (H1N1) – 2,0%. В общей структуре положительных находок ОРВИ доминировали вирусы

негриппозной этиологии на них приходилось – 49,0%, вирус гриппа А(Н3N2) составил 14% (Рисунок 12).

Эпидемический сезон 2014–2015 гг. характеризовался высоким уровнем заболеваемости всего населения (2 495,2 на 10 тыс. контингента) по отношению к предыдущему эпидемическому сезону, подъем заболеваемости произошел по всем возрастным группам: дети 0–2 лет (15 076,8 на 10 тыс. контингента), дети 3–6 (12 911,5 на 10 тыс. контингента), дети 7–14 лет (6 011,0 на 10 тыс. контингента), взрослые от 15 лет и старше (919,6 на 10 тыс. контингента).

Доля переболевших жителей составила 8,2%, это самый высокий показатель в наблюдаемом периоде (Таблица 10). Заболеваемость гриппом и ОРВИ в неделю пика эпидемии 135,8 на 10 000 населения.

В возрастной группе детей 0–2 года в эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. превышение эпидемического порога среди всего населения на 20% и более зарегистрировано на 1 неделе (+127,8), на следующей неделе – дети 7–14 лет (+181,1%), дети 3–6 лет (+121,9%) и взрослые 15 лет и старше (+121,9%). К 3 неделе превышены пороги среди всего населения (+124,8%). В это же время началась активная циркуляция вируса гриппа В, с 5 недели – вируса гриппа А (нетипированный) и вируса гриппа А (Н3N2), (Рисунок 13).

К 9 неделе уровень заболеваемости всего населения стабилизировался и снизился до эпидемического порога, первая волна сезона 2014–2015 гг. длилась 7 недель (Рисунок 13, Таблица А.5 приложения А).

Второй период эпидемического неблагополучия пришёлся на 14,15,16 недели, когда эпидемический порог всего населения превысил +128,0%, + 129,0% и +124,5%. Группой риска этого подъема уровня заболеваемости стали дети 7–14 лет, пороги превышены на 14 и 15 неделе (+151,4% и 141,0% соответственно), Рисунок 13. Продолжительность второго подъема уровня заболеваемости эпидемического сезона 2014–2015 гг. составила 3 недели (Таблица 10).

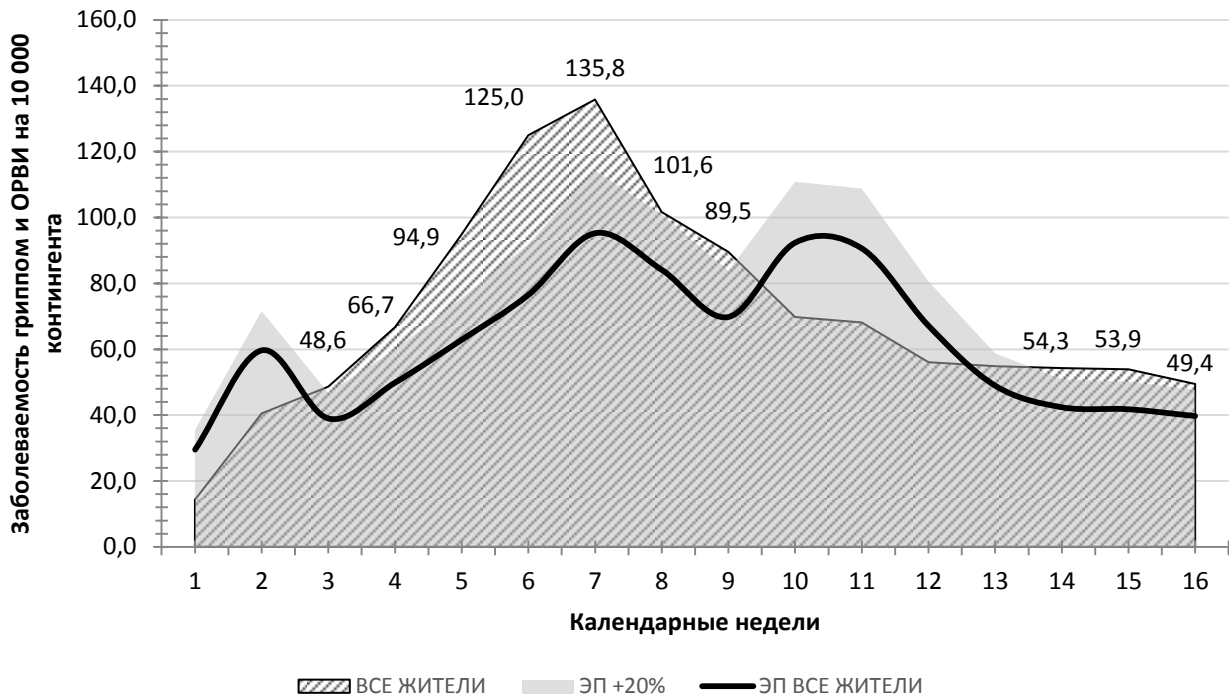


Рисунок 13 – Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ населения Свердловской области с 1 по 16 неделю в эпидемическом сезоне 2014–2015 гг.

(ЭП)

В эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. зарегистрировано 2 летальных исхода с лабораторно подтвержденным диагнозом Грипп, выделен вирус гриппа А (H3N2) и вирус гриппа А нетипированный.

В эпидемический сезон 2014–2015 гг. обследовано на вирусы гриппа и ОРВИ 3,1 тыс. человек, проведено исследований материала 2,1 тыс., возбудители ОРВИ диагностированы в 5,73% случаев.

В этиологической структуре гриппа в сезоне 2014–2015 гг. по результатам лабораторного мониторинга доминировал вирус гриппа В (Рисунок 14).

Доля вируса гриппа В от лабораторно подтвержденного гриппа составила 59,0%, на долю вируса гриппа А (H3N2) пришлось 25,0%, вируса гриппа А нетипированного – 14,0%, вируса гриппа А(H1N1)pdm09 – 1,0%, вируса гриппа А (H1N1) – 1,0%. В общей структуре положительных находок ОРВИ доминировали вирусы негриппозной этиологии на них приходилось – 49,0%, вирус гриппа В составил 16% (Рисунок 14).

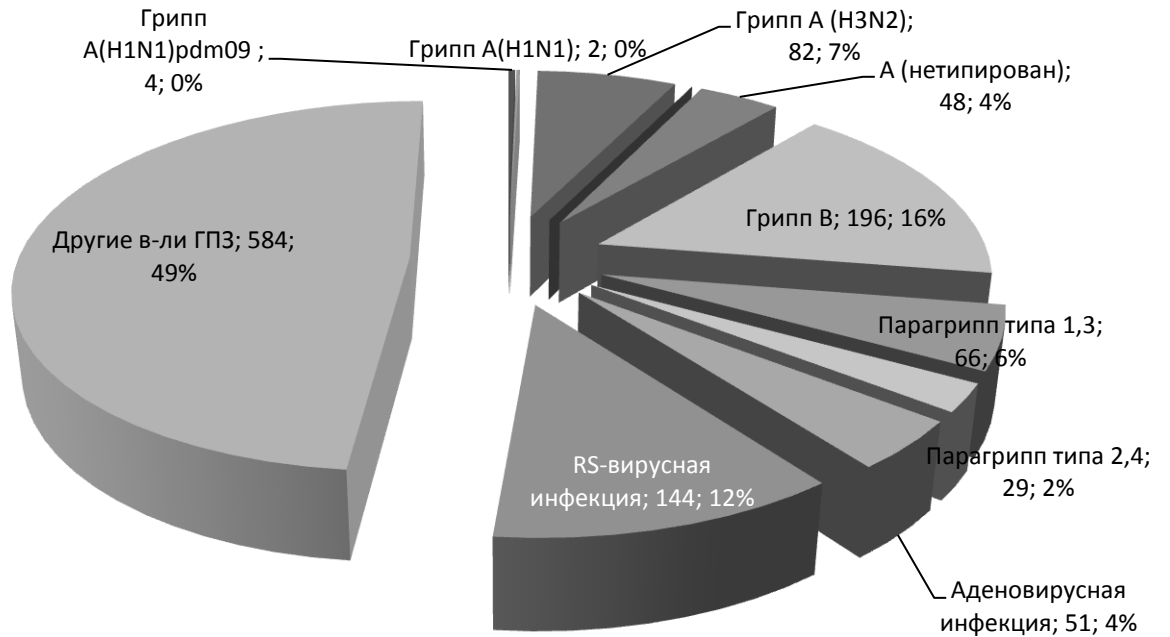


Рисунок 14 – Этиологическая структура гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2014–2015 гг.

В сезон 2015–2016 гг. уровень заболеваемости составил 2 394,4 на 10 тыс. населения, что ниже советующего уровня в эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. (2 495,2 на 10 тыс. населения). По сравнению с сезоном 2014–2015 произошло снижение заболеваемости в возрастных группах детей 0–2 лет (13 987,9 на 10 тыс. контингента), дети 3–6 (11 924,9 на 10 тыс. контингента), дети 7–14 лет (4 847,2 на 10 тыс. контингента) и рост заболеваемости взрослых 15 лет и старше (935,9 на 10 тыс. контингента). Доля переболевших жителей составила 4,7% (Таблица 10). Заболеваемость гриппом и ОРВИ в неделю пика эпидемии составила 150,3 на 10 000 населения.

Первыми в эпидемический процесс вовлечены дети 0–2 года и 3–6 лет (+165,9 и +143,6% соответственно) на 1 неделе. Дети 7–14 лет (+230,8%) и взрослые 15 лет и старше (+161,8%) вовлечены в эпидемический процесс на 2 неделе. К третьей неделе превышены пороги среди всего населения (+211,2%). В это же время зарегистрирована активная циркуляция вируса гриппа

A(H1N1)pdm09. Выделение вируса гриппа А (нетипированный) и вируса гриппа А (H3N2) зарегистрировали с 5 недели (Рисунок 15).

Продолжительность сезона составила 4 недели. На шестой неделе зарегистрировано превышение эпидемического порога на 20% и более среди всего населения (+123,9%) и в возрастной группе взрослые 15 лет и старше (+169,6%), (Рисунок 15, Таблица А.6 приложения А).

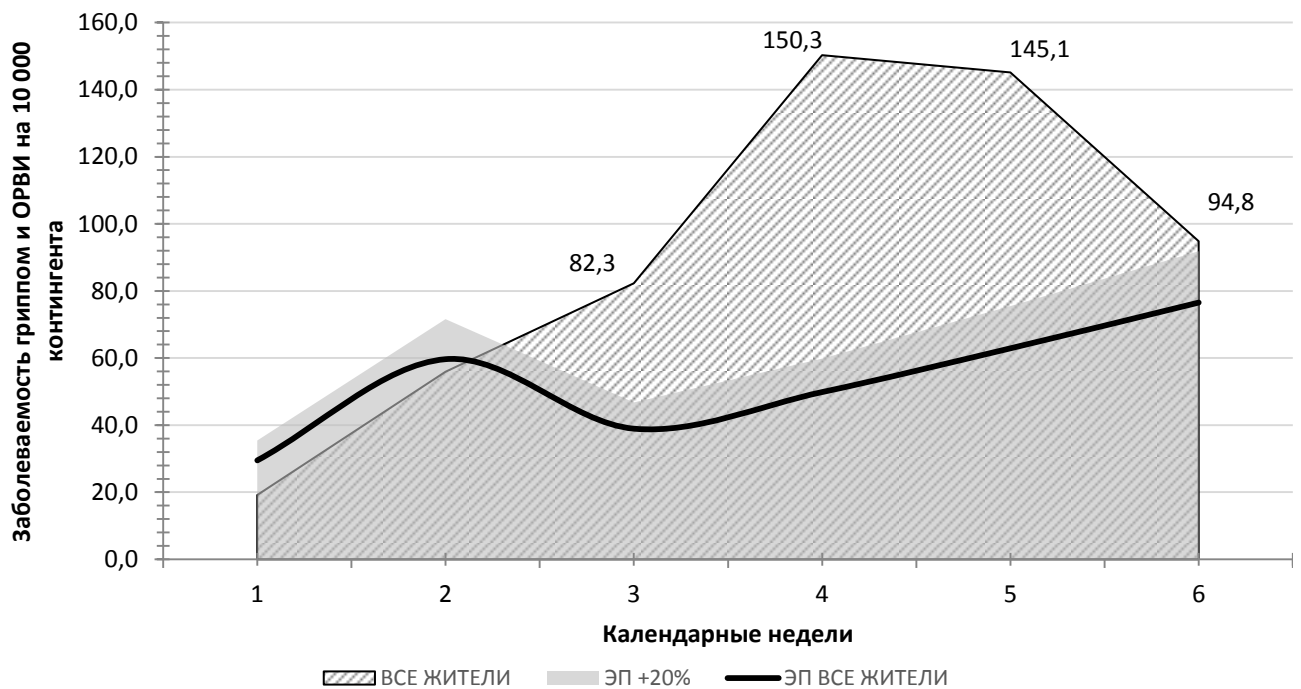


Рисунок 15 – Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ населения Свердловской области с 1 по 6 неделю в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. (ЭП)

В эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. зарегистрировано 5 летальных исходов с лабораторно подтвержденным диагнозом Грипп, у всех выделен вирус гриппа А(H1N1)pdm09.

В эпидемический сезон 2015–2016 гг. обследовано на вирусы гриппа и ОРВИ 4,4 тыс. человек, проведено исследований материала 25,7 тыс., возбудители ОРВИ диагностированы в 9,52% случаев.

В этиологической структуре гриппа в сезоне 2015–2016 гг. по результатам лабораторного мониторинга доминировал вирус гриппа А(Н1N1)рdm09, его доля составила 71,0% от лабораторно подтвержденного гриппа, на долю вируса гриппа А нетипированный пришлось 25,0%, вируса гриппа А (Н3N2) – 4,0%. В общей структуре положительных находок ОРВИ доминировал вирус гриппа А(Н1N1)рdm09 на его долю приходилось 43,0% (Рисунок 16).

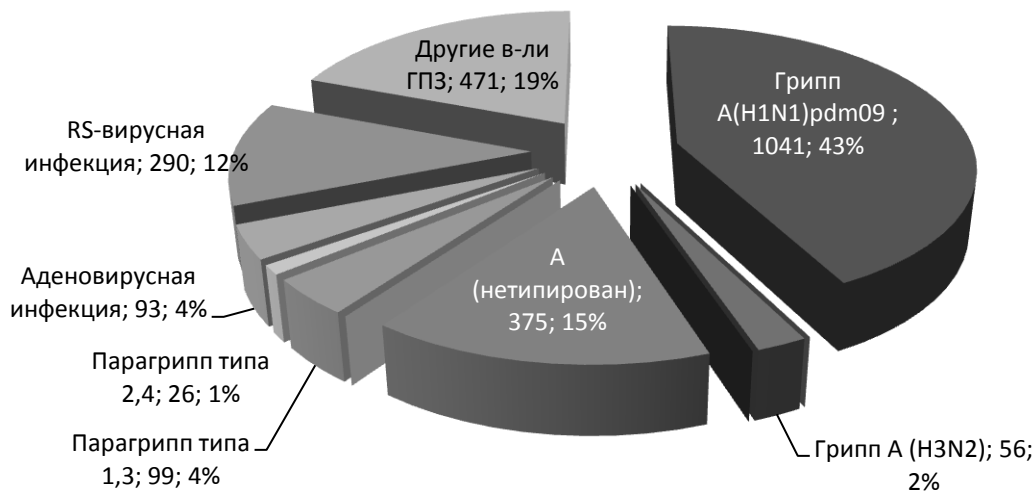


Рисунок 16 – Этиологическая структура гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг.

3.3 Анализ летальных исходов за шесть эпидемических сезонов 2010–2016 гг.

Клинические особенности и тяжесть заболевания в отдельные эпидемические сезоны нами оценивалась по летальным исходам. За 6 эпидемических сезонов зарегистрировано 24 случая смерти пациентов, из них 1 случай в возрастной группе 7–14 лет (11 лет), взрослые 15 лет и старше – 23 случая (Рисунок 17).

Наибольшее количество летальных исходов в группе взрослых 50–59 лет и 60 лет и более (по 39% соответственно), по 9% в возрастных группах 20–29 лет и 30–39 лет, 4% в возрастной группе 40–49 лет.

Из 24 случаев летальные исходы зарегистрированы у мужчин 14 случаев (58,3%), у женщин 10 случаев (41,7%).

Обращение за медицинской помощью в день заболевания 4 случая (16,7%), на следующий день заболевания – 4 случая (16,7%), на 2–3 день заболевания – 5 случаев (20,8%), на 4 и более дней – 11 случаев (45,8%).

Во всех случаях пациенты госпитализированы в стационар, взяты на ИВЛ 22 пациента (91,7%), двум пациентам 80 лет ИВЛ не проводилась (8,3%).

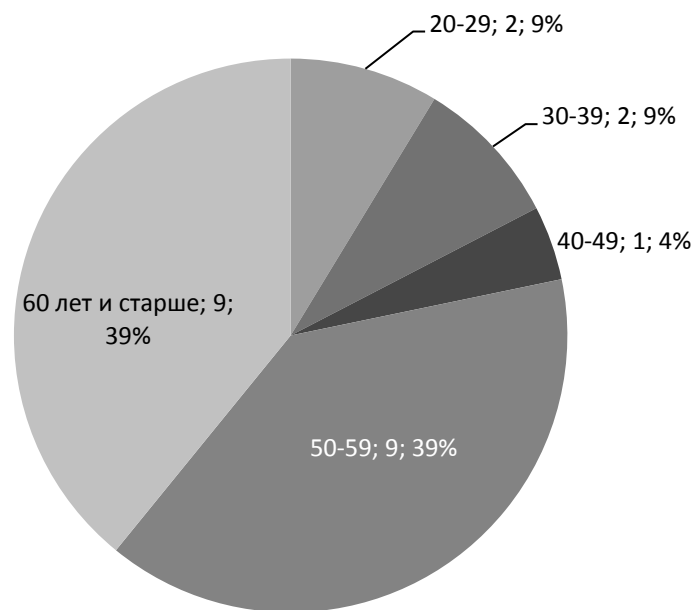


Рисунок 17 – Возрастная структура лиц 15 лет и старше, умерших от гриппа в эпидемических сезонах 2010–2016 гг.

Смерть наступила на 1 сутки с момента поступления в стационар в 19 случаях (57,6%), на 2 и 3 сутки – 1 (3,0%), на 4 сутки – 4 (12,1%), 5 сутки – 5 (15,2%), 7 суток и более – 3 (9,1%) (Рисунок 18).

Диагноз клинический Пневмония поставлен в 22 случаях (91,7%), из них двухсторонняя пневмония в 19 случаях (79,2%), односторонняя — в 3 случаях (12,5%), ХОБЛ – 2 случая (8,3%), трахеобронхит с острым паренхиматозно-интерстициальным миокардитом – 1 случай (4,2%). Дыхательная недостаточность II и III степени в 22 случаях (91,7%).

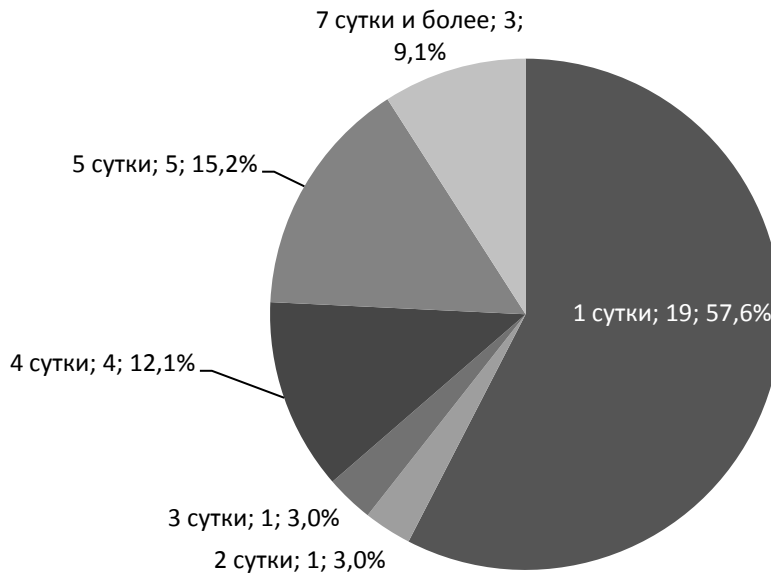


Рисунок 18 – Доли пациентов погибших на 1–7 и более суток от момента поступления в стационар в эпидемических сезонах 2010–2016 гг.

Патологоанатомический диагноз Грипп в 12 (50,0%) случаях, Пневмония – в 9 (37,5%) случаях, Мiх-инфекция 1 (4,2%), Врожденные аномалии развития – 1 (4,2%), без вскрытия – 1 (4,2%).

Два и более сопутствующих заболевания зарегистрированы в 16 случаях (66,7%), такие как сахарный диабет, ожирение, ОНМК и ИМ в анамнезе, ХОБЛ. В 2 случаях (8,3%) – одно сопутствующее заболевание (гипертоническая болезнь), без сопутствующей патологии – 6 случаев (25,0%).

Лабораторными исследованиями (ПЦР и вирусологическими исследованиями секционного материала) подтвержден диагноз Грипп А(Н1N1)pdm09 в 18 случаях (75,0%), грипп А (Н3N2) – 2 случаях (8,3%), А нетипирован – 3 (13,0%), мiх инфекция – один случай (4,0%).

Профилактические прививки проведены в 2-х случаях (8,3%), не уточнено – в 1 случае (4,2%), не привиты – 21 случай (87,5%). Для вакцинопрофилактики использована вакцина Гриппол, серия У61 и У64, дата выпуска – сентябрь 2012 г., срок годности – октябрь 2013 г., ФГУП «НПО Микроген».

Наибольшее количество летальных исходов зарегистрировано в сезоне 2010–2011 гг. – 9 случаев (37,5%) за счет взрослых 15 лет и старше (2,3 на 100 000 заболевших), 2012–2013 гг. – 7 случаев (29,2%) за счет лиц 60 лет и старше (9,82 на 100 000 заболевших), 2015–2016 гг. – 5 случаев (20,8%) за счет лиц 60 лет и старше (2,67 на 100 000 заболевших), в данные сезоны циркулировал пандемический штамм вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, характеризующийся более высокой тяжестью течения у взрослых 15 лет и лиц 60 лет и старше [39; 40; 93].

За наблюдаемый период зарегистрирована тенденция снижения летальности от гриппа в группе взрослых 15 лет и старше на 100 000 заболевших гриппом и ОРВИ с высокой достоверностью $R^2=0,87$, тогда как в группе лиц 60 лет и старше такой тенденции нет (Рисунок 19).

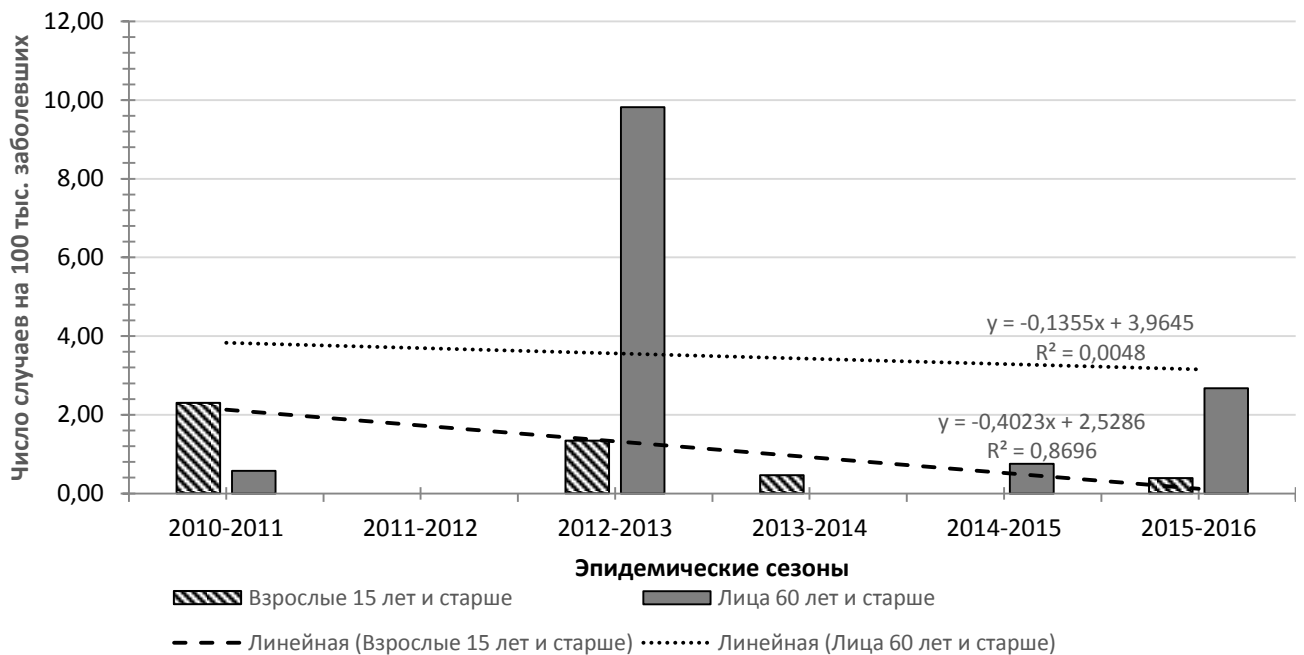


Рисунок 19 – Динамика летальности от гриппа взрослых 15 лет и старше и 60 лет и старше на 100 тыс. заболевших гриппом и ОРВИ

За 6 эпидемических сезонов зарегистрировано 24 случая смерти пациентов от гриппа, из них 23 случая взрослые 15 лет и старше, один случай в возрастной группе 7–14 лет (11 лет). Число случаев смерти от гриппа у взрослых 15 лет и старше 0,75 на 100 000 заболевших гриппом и ОРВИ, у взрослых 60 лет и старше

2,3 на 100 000 заболевших гриппом и ОРВИ, что выше в 3,06 раза ($p < 0,05$, ДИ 1,327–7,085).

3.4 Вакцинопрофилактика гриппа в эпидемические сезоны 2010–2016 гг.

Ведущим методом в профилактике гриппа является вакцинопрофилактика. Результаты активно проводимой иммунизации населения от гриппа в Свердловской области показаны на Рисунке 20.

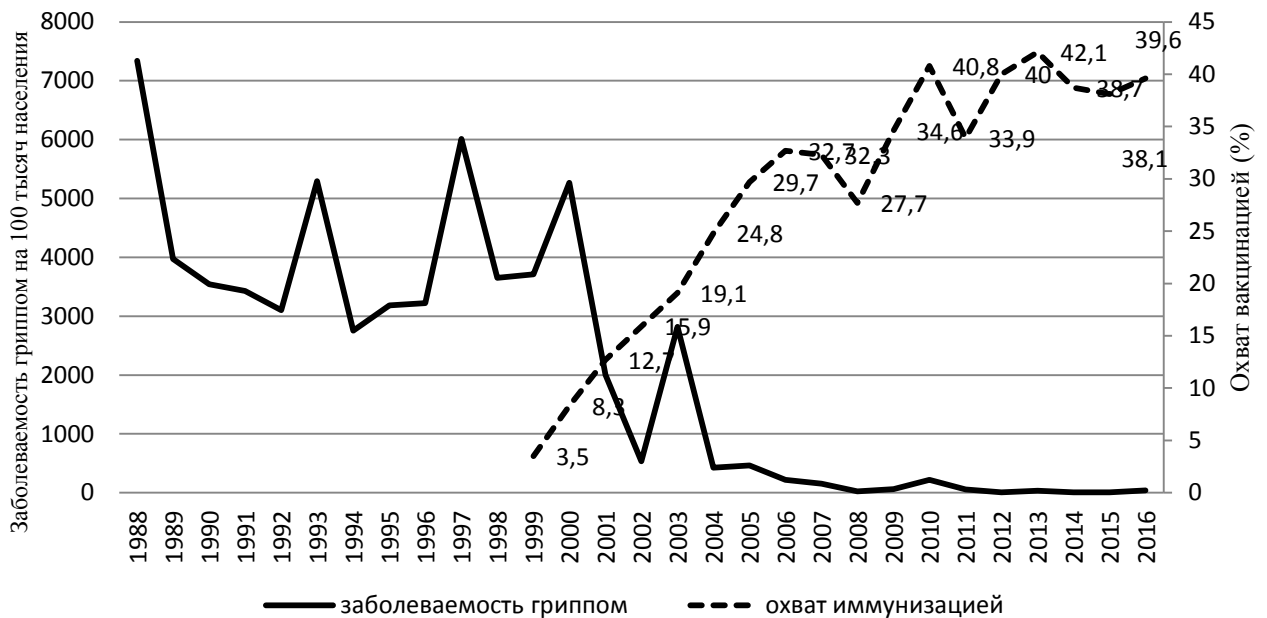


Рисунок 20 – Динамика охвата населения Свердловской области вакцинацией от гриппа и заболеваемость гриппом с 1988 по 2016 гг.

Иммунизацию населения начали проводить в 1999 году, тогда охват составил 3,5%, показатель заболеваемости 3 711,7 (на 100 тыс. населения). К сезонам 2001–2003 гг. охват вырос до 15,9%, а затем до 19,1% показатель заболеваемости гриппом снизился до 2 573 (на 100 тыс. населения), в 2003–2004 гг. – до 388,2 (на 100 тыс. населения) в 6,6 раз, при охвате прививками 24,8%. К сезону 2015–2016 гг. рост охвата прививками от гриппа достиг 39,6%, что привело к снижению заболеваемости гриппом в 182,9 раза, СМУ в период 2010–2016 гг.

24,3±8,6 (на 100 тысяч населения), в период 1987-1993 гг. – 4 446,6±657,7 (на 100 тысяч населения) Рисунок 20.

Мы продолжили регистрацию охвата профилактическими прививками населения Свердловской области начиная с эпидемического сезона 2010–2011 гг. по 2015–2016 гг. в следующих возрастных группах: у всего населения, дети 0–2 года, 3–6 лет, 7–14 лет, взрослые 15 лет и старше, лица 60 лет и старше (Таблица 12, Таблица Б.1 приложения Б).

Средний многолетний показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ среди всего населения у привитых составляет 1 340,24 (на 10 тыс. привитого контингента) он ниже показателя заболеваемости у непривитых 1 986,81 (на 10 тыс. непривитого контингента) в 1,48 раз ИЭЭ (за весь наблюдаемый период от 1,10 до 1,70 раз), Рисунок 21 ($p < 0,05$). При охвате прививками 38,2% среди всего населения.

Таблица 12 – Охват профилактическими прививками от гриппа населения разных возрастных групп в эпидемические сезоны 2010–2016 гг. (%)

Контингенты	2010– 2011	2011– 2012	2012– 2013	2013– 2014	2014– 2015	2015– 2016
Дети 0–2 года	–	–	–	39,5	50,8	51,9
Дети 3–6 лет	85,7	80,3	74,3	65,3	55,5	58,2
Дети 7–14 лет	88,3	90,0	89,6	75,4	97,3	96,9
Всего «Дети» 0–14 лет	64,5	71,0	74,4	65,7	74,2	74,4
Лица старше 60 лет	48,2	48,8	47,6	47,4	45,4	47,7
Всего Взрослые 15 лет и старше	35,3	33,9	35,7	32,7	30,9	31,9
Итого по Свердловской области – % (численность населения)	33,9 (3 982 032)	40,0 (4 162 296)	42,1 (4 154 173)	38,7 (4 158 289)	38,1 (4 121 538)	39,6 (4 062 336)

Среди привитого взрослого населения показатель заболеваемости составил 417,31 (на 10 тыс. привитого контингента), тогда как у непривитых — 938,98 (на 10 тыс. непривитого контингента), индекс эпидемиологической эффективности 2,25, Рисунок 21 ($p < 0,05$).

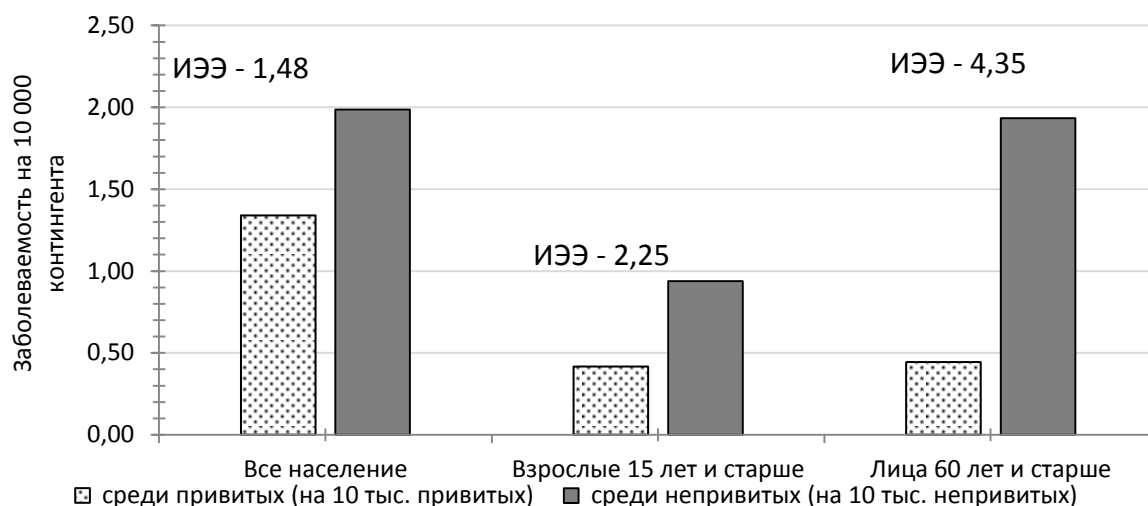


Рисунок 21 – Сравнительная оценка заболеваемости гриппом и ОРВИ среди лиц различных возрастных групп привитых и непривитых от гриппа в эпидемические сезоны 2010–2016 гг.

У лиц старше 60 лет показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ у привитых составляет 444,66 (на 10 тыс. привитого контингента) это ниже в 4,35 раза, чем у непривитых 1 932,91 (на 10 тыс. непривитого контингента), индекс эпидемиологической эффективности 4,35, Рисунок 21 ($p < 0,05$). Охват прививками в этой возрастной категории 47,5% (Таблица 13).

Таблица 13 – Среднемноголетний показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ в группах привитых и непривитых в эпидемические сезоны 2010–2016 гг.

Контингенты	Среднемноголетний показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ		ИЭЭ	Mann-Whitney U Test
	у непривитых (на 10 тыс. непривитых)	у привитых (на 10 тыс. привитых)		
Все население	1 986,31	1 340,24	1,48	<0,05
Взрослые от 15 лет и старше	938,98	417,31	2,25	<0,05
Лица 60 лет и старше	1 932,91	444,66	4,35	<0,05
0–2 года	17 829,62	5 017,67	3,56	<0,05
3–6 лет	17 651,04	5 136,40	4,45	<0,05
7–14 лет	17 940,37	2 739,64	6,47	<0,05

Заболеваемость гриппом и ОРВИ непривитых лиц 60 лет и старше выше в 2,1 раза ($p < 0,05$), чем взрослых от 15 до 60 лет, при этом в группе привитых в

данных возрастных группах такой разницы нет (444,66 и 417,31 на 10 000 привитых соответственно, Таблица 13).

В группе детей 3–6 лет охват прививками в сезоне 2010–2011 гг. 85,7% в 2012–2013 гг. охват ниже 75% (74,3%), к сезону 2015–2016 гг. охват составляет 58,2%. Тенденция к снижению ($R^2=0,93$), Рисунок 22.

К сезону 2013–2014 гг. плановая вакцинация детского населения с шести месячного возраста от гриппа включена в Национальный календарь профилактических прививок.

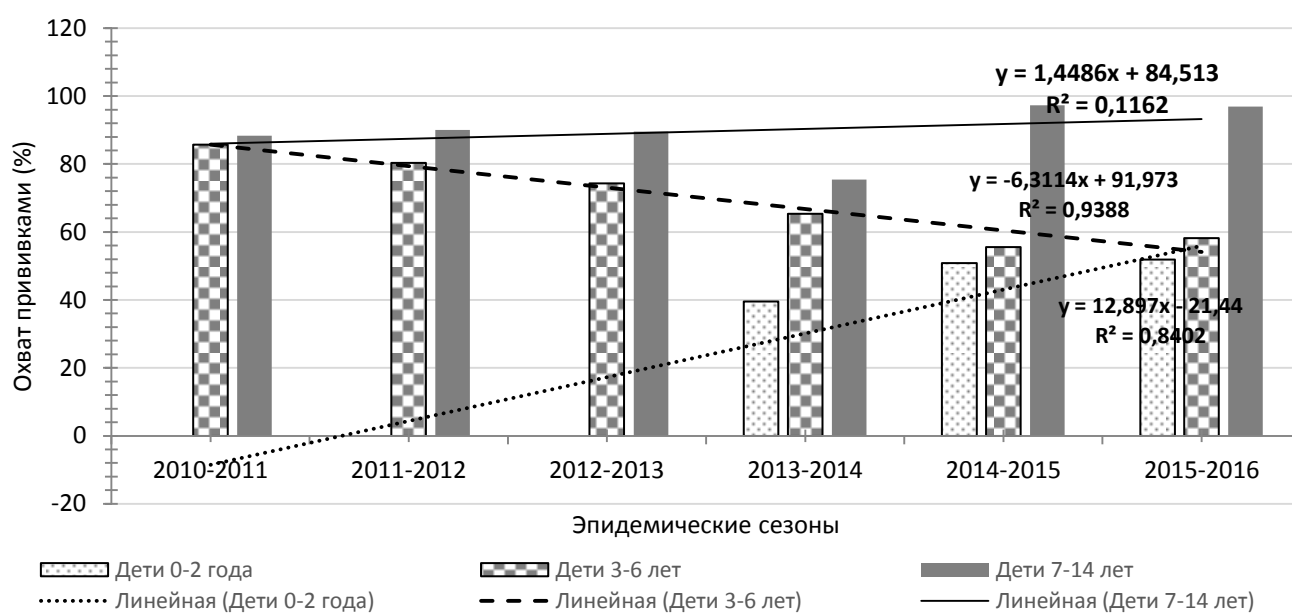


Рисунок 22 – Динамика охвата прививками детей разных возрастных категорий в эпидемические сезоны 2010–2016 гг.

Средний многолетний показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ в контингенте привитых детей 0–2 года составил $5\,017,7 \pm 481,8$, среди непривитых $17\,829,6 \pm 1\,909,8$ (на 10 000 контингента), ИЭЭ 3,56, разница статистически достоверна ($\chi^2, p=0,019$) (Рисунок 22, 23).

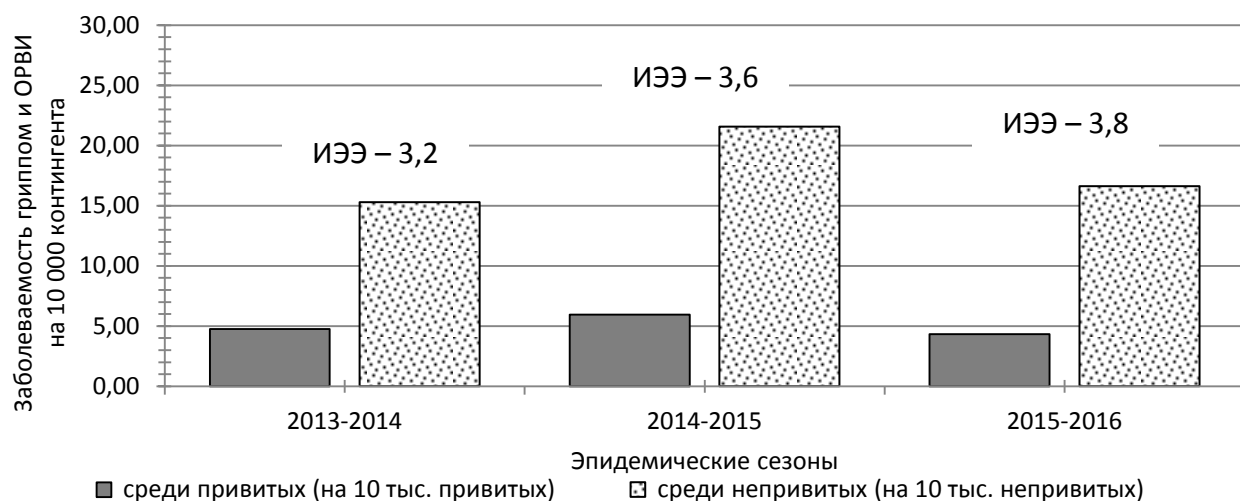


Рисунок 23 – Динамика показателя заболеваемости гриппом и ОРВИ (на 10 000 контингента) и индекс эпидемической эффективности в возрастной группе детей 0–2 года

Показатели заболеваемости гриппом и ОРВИ среди лиц 60 лет и старше в эпидемические сезоны 2010–2016 гг. среди непривитых от гриппа $1\,934,4 \pm 613,5$ (на 10 000 контингента), среди привитых $448,1 \pm 182,0$ (на 10 000 контингента), ИЭЭ 5,69 ($\chi^2, p=0,001$) (Рисунок 24).

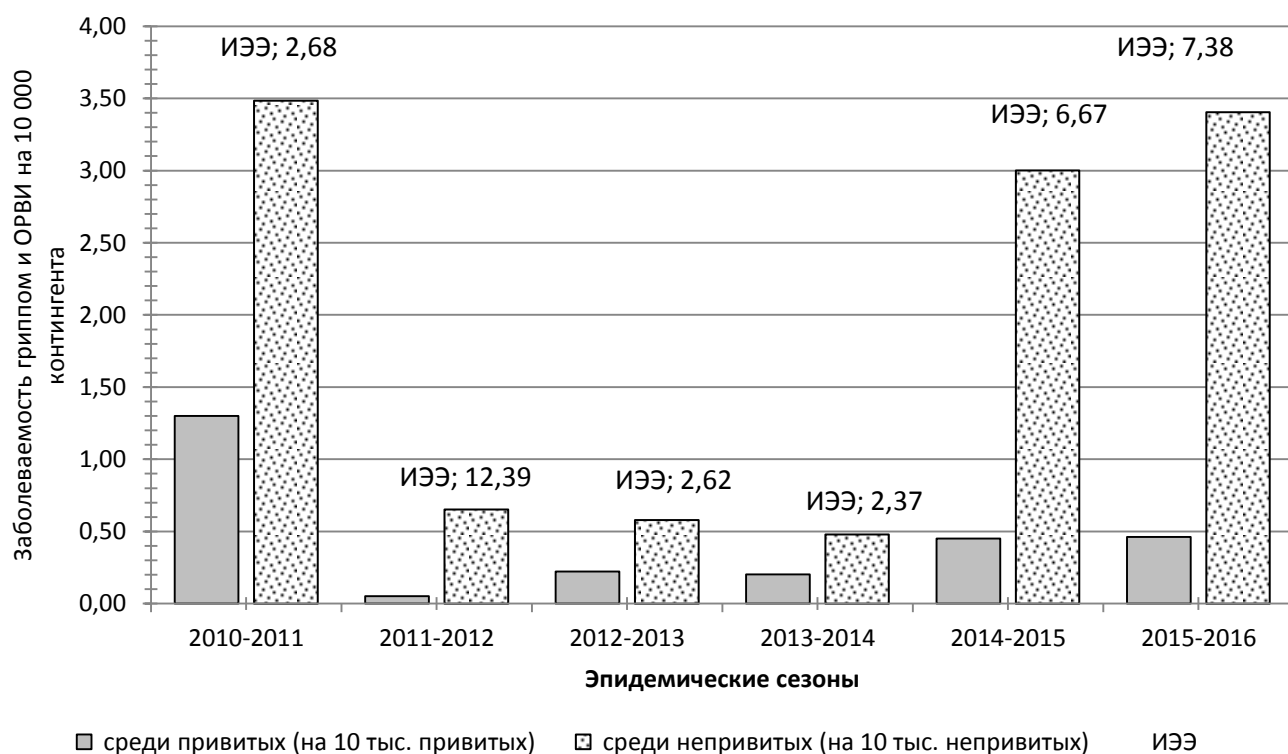


Рисунок 24 – Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ (на 10 000 контингента) и индекс эпидемиологической эффективности у лиц 60 лет и старше

Резюме.

Наибольшие уровни заболеваемости гриппом и ОРВИ наблюдались в эпидемических сезонах 2010–2011, 2012–2013, 2014–2015, показатель заболеваемости составил соответственно 2 123,93, 2 140,15, 2 093,75 на 10 000 населения. Многолетняя тенденция показателя заболеваемости всего населения гриппом и ОРВИ не выявлена.

Во всех исследуемых эпидемических сезонах первыми в эпидемический процесс вовлекались дети 0–2 лет, на две недели раньше всего населения. Средний многолетний показатель заболеваемости детей 0–2 года в 6,3 раза выше (ЭН в 4,2 раза), чем у всего населения ($197,0 \pm 13,4$) и в 16,3 раза выше (ЭН в 10,2 раза), чем у взрослых ($p=0,007$).

За 6 эпидемических сезонов зарегистрировано 24 случая смерти пациентов от гриппа, летальность от гриппа у взрослых 15 лет и старше 0,75 (на 100 000 заболевших гриппом и ОРВИ), у лиц 60 лет и старше 2,3 (на 100 000 заболевших гриппом и ОРВИ), что выше в 3,06 раза ($p=0,006$). Как и в работах других авторов наше исследование подтверждает, что группой риска по летальным исходам являются лица 60 лет и старше, с сопутствующей патологией, так же вирус гриппа A(H1N1)pdm09 является опасным для лиц моложе 50 лет.

Вакцинация населения Свердловской области против гриппа адьювантной вакциной в период 2010–2016 гг. обеспечила снижение заболеваемости гриппом в сравнении с допрививочным периодом (1988–1994 гг.) в 182,9 раза. К сезону 2013–2014 гг. плановая вакцинация детского населения с шести месячного возраста от гриппа включена в Национальный календарь профилактических прививок, что обеспечило снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ в контингенте детей 0–2 года: у привитых – $5 017,7 \pm 481,8$, среди непривитых – $17 829,6 \pm 1 909,8$ (на 10 000 контингента), ИЭЭ 3,56, разница статистически достоверна.

Показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ у лиц 60 лет и старше среди непривитых от гриппа $1 932,91 \pm 613,5$ (на 10 000 контингента), у привитых – $444,66 \pm 182,0$ (на 10 000 контингента), разница составила 4,35 раза. Заболеваемость гриппом и ОРВИ непривитых лиц 60 лет и старше выше в 2,1 раза ($p < 0,05$), чем взрослых от 15 до 60 лет, при этом в группе привитых в данных возрастных группах такой разницы не установлено ($444,66$ и $417,31$ на 10 000 привитых соответственно).

Глава 4.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ, РЕАКТОГЕННОСТИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ АДЬЮВАНТНОЙ ГРИППОЗНОЙ ТРИВАЛЕНТНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ПОЛИМЕР- СУБЪЕДИНИЧНОЙ ВАКЦИНЫ ГРИППОЛ® ПЛЮС У ДЕТЕЙ МЛАДШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ (6 МЕС.–2 ГОДА).

В данной главе описана оценка безопасности, реактогенности и иммунологической эффективности отечественной адьювантной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс у детей от шести месяцев до двух лет.

4.1 Результаты исследования реактогенности и безопасности вакцины Гриппол® плюс у детей с 6 месяцев до 2 лет

В день прививки до вакцинации и через 30 минут после нее ни у одного ребенка не отмечены ни местные, ни системные реакции.

У 3-х детей после первой вакцинации и у 1-го ребенка после повторной вакцинации в первые 5 дней развилось ОРВИ. Эти участники исключены из оценки общих и местных реакций (Таблица 14).

Проведенный статистический анализ не выявил статистически значимых различий между группами, привитых разными объемами вакцины после первой и второй вакцинации ($p > 0,05$).

Таким образом, для оценки реактогенности наблюдали после 1-ой вакцинации 137 детей, а после второй вакцинации – 133 ребенка.

Таблица 14 – Данные о заболеваемости вакцинируемых Гриппол® плюс в течение первых 5-ти дней после вакцинации

Показатель	Гриппол® плюс 0,25 мл (n=70)		Гриппол® плюс 0,5 мл (n=70)	
	1-ая вакцинация (n=70)	2-ая вакцинация (n=65)	1-ая вакцинация (n=70)	2-ая вакцинация (n=68)
Дети с ОРВИ	2,9%±2,0	0	1,4%±1,4	1,5%±1,5
Дети, не перенесшие ОРВИ	97,1%±2,0	100%	98,6%±1,4	98,5%±1,5
P(Fisher)	0,274		0,744	

Местные реакции.

В течение первых 5 дней после 1-ой прививки, местные реакции в виде припухлости, инфильтрата, покраснения выявлены у 8 человек из 137 вакцинированных, а после проведения повторной вакцинации местные реакции выявлены у 6 человек (Таблица 15).

Таблица 15 – Частота и характер местных реакций у детей, привитых вакциной Гриппол® плюс

Регистрируемые реакции	Гриппол® плюс 0,25 мл (n=70)		Гриппол® плюс 0,5 мл (n=70)	
	1-ая вакцинация (n=68)	2-ая вакцинация (n=65)	1-ая вакцинация (n=69)	2-ая вакцинация (n=67)
Боль в месте инъекции (при надавливании)	0	0	1,4%±1,4	0
Покраснение (1–10 мм)	2,9%±2,1	1,5%±1,5	2,8%±2,0	6,0%±2,9
Припухлость (1–3 мм)	5,9%±3,0	1,5%±1,5	0	0
Число лиц с реакциями	7,4%±3,2	3,1%±2,2	4,3%±2,5	6,0%±2,9
P(Fisher)	0,275		0,716	

Все зарегистрированные местные реакции слабые: не более 10 мм в диаметре (расценивались, как слабые, если гиперемия/отек не превышали 25 мм в диаметре), в подавляющем большинстве случаев сохранялись не более 3-х дней и разрешались самостоятельно. Только у одного вакцинируемого в объеме 0,25 мл мальчика 16 месяцев, после 1-ой вакцинации покраснение в месте инъекции в

размере 2 мм сохранялось до 5 дней. Болезненность в месте инъекции наблюдалась в 1 случае у одного ребенка, при надавливании, что расценивалась, как субъективная слабая реакция.

При анализе зарегистрированных местных реакций после 1-ой и 2-ой вакцинации значимых отличий в каждой группе не выявлено (Таблица 15). Статистически значимых различий между группами вакцинированных первой дозой и повторно, а также между группами привитых в объеме 0,25 и 0,5 мл нами не выявлено (после первой вакцинации $p=0,325$, после второй вакцинации $p=0,680$).

Системные реакции.

В течение 5 дней после вакцинации выявлялись и регистрировались любые жалобы привитых (Таблица 16). После первой вакцинации жалобы на нарушения общего характера зарегистрированы у 14 человек – $10,2\% \pm 2,6$ ($n=137$), а при повторной вакцинации общие реакции выявлены у 4 человек $3\% \pm 1,5$ ($n=132$), отмечается значимая разница ($p=0,018$) указанных показателей (Таблица 16).

При вакцинации Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл температурных реакций не регистрировали.

После 1-ой вакцинации Гриппол® плюс в объеме 0,5 мл отмечены 2 температурные реакции: слабая у мальчика 13 месяцев, которая сопровождалась недомоганием, головной болью, сохранялась в течение 2 дней, у девочки 29 месяцев выявлена 1 сильная температурная реакция до $38,8^{\circ}\text{C}$, которая продолжалась в течение 1 дня и сопровождалась недомоганием, нарушением аппетита. В обоих случаях лечение не проводилось. При повторной вакцинации в объеме 0,5 мл отмечены 2 температурные реакции: 1 – слабая у мальчика 32 месяца длительностью 1 день, которая сопровождалась недомоганием, лечение не проводилось, у девочки 24 месяцев зарегистрирована 1 сильная температурная реакция до 40°C на 2 день после повторной вакцинации, далее – снижение температуры в течение 2-х дней. Также у этого ребенка отмечено покраснение

слизистой зева, недомогание, потливость, головная боль. Для лечения использовали парацетамол.

Таблица 16 – Частота и характер общих реакций у детей, привитых вакциной Гриппол® плюс

Регистрируемые реакции	Гриппол® плюс 0,25 мл (n=70)		Гриппол® плюс 0,5 мл (n=70)	
	1-ая вакцинация (n=68)	2-ая вакцинация (n=65)	1-ая вакцинация (n=69)	2-ая вакцинация (n=67)
Температура (37,1° – 7,5°)	0	0	1,4%±1,4	1,5%±1,5
Температура (37,6° – 8,5°)	0	0	0	0
Температура (38,6° и более)	0	0	1,4%±1,4	1,5%±1,5
Недомогание	2,9%±2,1	0	14,5%±4,3*	4,5%±2,6
Головная боль	0	0	2,8%±2,0	3,0%±2,1
Насморк	2,9%±2,1	1,5%±1,5	4,3%±2,5	1,5%±1,5
Покраснение слизистой зева	1,5%±1,5	0	1,4%±1,4	1,5%±1,5
Кашель	2,9%±2,1	0	0	0
Нарушение аппетита	1,5%±1,5	0	2,8%±2,0	1,5%±1,5
Нарушение сна	0	0	0	1,5%±1,5
Потливость	0	0	0	1,5%±1,5
P(Fisher)	0,366		0,0773	

Примечание: * – $p < 0,05$ — статистически значимая разница при сравнении с группой вакцинированных Гриппол® плюс 0,25 мл.

Разница между частотой выявления лиц с общими реакциями между группами привитых Гриппол® плюс по 0,25 мл и 0,5 мл статистически недостоверна (после 1 вакцинации $p=0,157$, после второй вакцинации $p=0,619$).

Недомогание и остальные системные реакции не вызывали значительного нарушения самочувствия, длились в основном не более нескольких часов и не требовали дополнительного медицинского вмешательства.

Местные и системные реакции.

Всего местных и системных реакций в течение 5 дней после вакцинации зарегистрировано: после 1 вакцинации в группе привитых Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл у 13,2% детей, в объеме 0,5 мл – у 18,8% детей ($p=0,486$), после 2-

ой вакцинации в группе привитых Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл у 4,6%, в объеме 0,5 мл – у 7,5% ($p=0,718$, Таблица 17).

Таблица 17 – Число детей, привитых вакциной Гриппол® плюс в исследуемых объемах 0,25 мл и 0,5 мл, с местными и системными реакциями

Число привитых	Гриппол® плюс 0,25 мл (n=70)		Гриппол® плюс 0,5 мл (n=70)	
	1-ая вакцинация (n=68)	2-ая вакцинация (n=65)	1-ая вакцинация (n=69)	2-ая вакцинация (n=67)
С общими и местными реакциями	13,2%±4,4	4,6%±2,5	18,8%±4,7	7,5%±3,2
С системными реакциями	5,9%±2,9	1,5%±1,5	14,5%±4,3	4,5%±2,6*
С местными реакциями	8,8%±3,5	3,1%±2,2	4,3%±2,5	6,0%±2,9
Без реакций	86,8%±4,4	95,4%±2,5	81,2%±4,7	92,5%±3,2

Примечание: * – $p=0,044$ – статистически значимая разница при сравнении с группой привитых в объеме 0,5 мл после первой вакцинации.

Значимых различий между числом детей с местными и общими реакциями в группах с исследуемыми объемами по 0,25 мл и 0,5 мл Гриппол® плюс не выявлено.

Суммарно при 1 и 2 вакцинации Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл реакции зарегистрированы всего у 10 (14,7%) из 68 детей (у 2 человек реакции отмечены как при 1, так и при 2 вакцинации). При 1 и 2 вакцинации Гриппол® плюс в объеме 0,5 мл реакции зарегистрированы у 13 (20,3%) из 69 детей (у 4 человек реакции отмечены как при первой, так и при второй вакцинации). При сравнении групп статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,517$). Аналогично, не обнаружено различий в частоте возникновения общих ($p=0,157$) и местных реакций ($p=0,325$) на введение вакцины.

Сообщений о нежелательных явлениях среди привитых детей не зарегистрировано.

Заболеваемость в поствакцинальном периоде.

Заболеваемость привитых в поствакцинальном периоде оценивали первые пять дней, в течение 21 дня после каждой вакцинации и, согласно дизайну исследования, не менее 1,5 месяца с момента первого введения вакцины.

Активный период наблюдения не выявил новых реакций или жалоб, связанных с иммунизацией.

Следует отметить, что основной период наблюдения за детьми после проведения вакцинации совпал с периодом высокой заболеваемости ОРВИ. На основании активного опроса родителей, на протяжении всего срока наблюдения выявлено несколько случаев заболевания ОРВИ (Таблица 18).

Таблица 18 – Данные о детях, заболевших ОРВИ в период наблюдения после вакцинации с 6-го по 25-й дни

Регистрируемые заболевания	Гриппол® плюс 0,25 мл (n=70)		Гриппол® плюс 0,5 мл (n=70)	
	1-ая вакцинация (n=70)	2-ая вакцинация (n=65)	1-ая вакцинация (n=70)	2-ая вакцинация (n=68)
Дети с ОРВИ	2,9%±2,0	7,7%±3,3	5,7%±2,8	0*
Дети, не перенесшие ОРВИ	97,1%±2,0	92,3%±3,3	94,3%±2,8	100%±0,0
P(Fisher)	0,1909		0,0634	

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со второй вакцинацией в объеме 0,25 мл

После второй вакцинации в группе детей, привитых в объеме 0,25 мл, ОРВИ болели чаще, чем в группе привитых в объеме 0,5 мл ($p=0,019$). При сравнении числа детей заболевших ОРВИ после первой и второй вакцинации в группах детей, вакцинированных в разных объемах, значимых отличий не выявлено (Таблица 18).

Показатели общего анализа крови.

В рамках оценки безопасности вакцины проанализированы следующие лабораторные показатели общего анализа крови: уровень гемоглобина, число эритроцитов и лейкоцитов, СОЭ.

Показатели ОАК у детей, вакцинированных Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл.

Пары значений ОАК после первой вакцинации «нулевой – 3 день» известны для 19 детей, показали отсутствие динамики (Таблица 19). После второй

вакцинации (пары значений для 15 детей) отмечено статистически значимое увеличение уровня гемоглобина и числа эритроцитов ($p=0,038$ и $p=0,011$ соответственно). Изменения числа лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и СОЭ не обнаружено.

Таблица 19 – Динамика показателей общего анализа крови в ходе исследования (нулевой – 3-й день) после 1-й и 2-й вакцинаций Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл

Показатели ОАК	1-ая вакцинация			2-ая вакцинация		
	0 день (n=19)	3-й день (n=19)	p	0 день (n=15)	3-й день (n=15)	p
Гемоглобин, г/л	120,39 ± 2,55	120,63 ± 2,55	0,98	121,9 ± 2,7	126,7 ± 4,1	0,038
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,43 ± 0,11	4,47 ± 0,11	0,679	4,23 ± 0,05	4,55 ± 0,08	0,011
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,16 ± 0,41	8,37 ± 0,48	0,444	7,49 ± 0,36	8,51 ± 0,47	0,083
Лимфоциты, %	55,25 ± 1,33	58,35 ± 2,60	0,424	59,31 ± 1,37	56,06 ± 3,84	0,472
Моноциты, %	6,02 ± 0,50	5,88 ± 0,48	0,881	7,25 ± 0,83	10,06 ± 0,82	0,089
СОЭ, мм/ч	3,83 ± 0,48	4,0 ± 0,55	0,720	3,67 ± 0,80	3,87 ± 0,62	0,679

Значения исследуемых показателей клинического анализа крови, проанализированные до вакцинации и на 3-й день после первой и второй вакцинации Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл, не выходили за пределы нормальных физиологических значений.

Для вакцинации в объеме 0,5 мл пары значений «нулевой – 3 день» известны для 16 детей (после первой вакцинации) и показали увеличение числа эритроцитов ($p=0,039$), однако аналогичной динамики по другим показателям не наблюдалось (Таблица 20). Для 16 детей после второй вакцинации наблюдалось отсутствие динамики, как для числа эритроцитов, так и для остальных показателей.

Значения исследуемых показателей клинического анализа крови, проанализированные до вакцинации и на 3-й день после первой и второй

вакцинации Гриппол® плюс в объеме 0,5 мл, не выходили за пределы нормальных физиологических значений.

Таблица – 20 Динамика показателей общего анализа крови в ходе исследования (нулевой – 3-й день) после 1-й и 2-й вакцинаций Гриппол® плюс в объеме 0,5 мл

Показатели ОАК	1-ая вакцинация			2-ая вакцинация		
	0 день (n=16)	3-й день (n=16)	p	0 день (n=16)	3-й день (n=16)	p
Гемоглобин, г/л	122,29 ± 2,6	125,35 ± 2,6	0,529	125,61 ± 2,9	125,39 ± 1,85	0,593
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,3 ± 0,1	4,57 ± 0,1	0,039	4,57 ± 0,1*	4,56 ± 0,1	0,642
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	8,06 ± 0,43	8,22 ± 0,7	0,753	8,55 ± 0,45	8,44 ± 0,4	0,593
Лимфоциты, %	50,4 ± 1,73	51,47 ± 3,73	0,896	54,18 ± 3,48	50,28 ± 3,85	0,505
Моноциты, %	4,22 ± 0,8	6,28 ± 0,55	0,192	5,59 ± 0,5	6,45 ± 0,45	0,266
СОЭ, мм/ч	6,08 ± 0,53	6,0 ± 1,2	0,916	3,41 ± 0,45	4,35 ± 0,75	0,552

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с 0 днем из группы 1-й вакцинации.

Значения показателей ОАК в динамике (на 3-й день после 1-й и 2-й вакцинаций) в сравниваемых группах не различались (во всех случаях p≥0,1).

Вакцинация разными объемами вакцины Гриппол® плюс не приводит к патологическим отклонениям от нормальных физиологических значений показателей в ОАК, что свидетельствует о безопасности двукратной вакцинации Гриппол® плюс в объемах 0,25 и 0,5 мл у детей в возрасте от 6 до двух лет.

4.2 Результаты исследования иммунологической эффективности вакцины Гриппол® плюс у детей с 6 месяцев до 2 лет, при использовании препарата в объеме 0,25 и 0,5 мл

Дети, не имевшие до первой вакцинации защитных титров против вакцинных эпидемических штаммов вируса гриппа составили от 67,2% до 98,4% из группы, получивших по 0,25 мл Гриппол® плюс, от 54% до 82% – из группы детей, получающих по 0,5 мл вакцины. В предшествующем настоящей

вакцинации эпидемическом сезоне ни один из участников исследования не привит.

После первой вакцинации в сыворотках привитых наблюдали статистически достоверное нарастание титров антител у детей с низким исходным уровнем антител ($< 1:20$). В серонегативной группе у привитых вакциной Гриппол® плюс по 0,25мл и по 0,5 мл через 21 день после первой вакцинации кратность нарастания титров составила: к штамму вируса гриппа А(Н1N1) – 4,6 и 3,1 соответственно (Таблица В.1 приложения В), к штамму А(Н3N2) – 2,2 и 2,2 соответственно (Таблица В.2 приложения В), к штамму В – 1,8 и 1,4 соответственно (Таблица В.3 приложения В).

В целом по группам фактор сероконверсии составил: 3,2 и 1,5 – для штамма А(Н1N1), 2,1 и 1,5 – для штамма А(Н3N2) и 1,6 и 1,1 – для штамма В, соответственно (Таблица 17, Таблицы В.1 – В.3 приложения В), разница между показателями статистически достоверна для штамма А(Н1N1) ($p < 0,05$).

Уровень сероконверсии для групп по 0,25 и 0,5 мл через 21 день после иммунизации с низким исходным уровнем антител равна: 68,3% и 59,3% – к штамму А(Н1N1), 33,3% и 36,6% – к штамму А(Н3N2), 17,9% и 17,5% – к штамму В соответственно (Таблицы В.1 – В.3 приложения В). Проведенный статистический анализ не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

По обеим группам (серопозитивной и серонегативной) показатель сероконверсии также невысокий, он составил: 57,4% и 40,0 % – к штамму А(Н1N1), 32,8% и 30,0% – к штамму А(Н3N2), 18,0% и 18,0% – к штамму В соответственно (Таблица 17, Таблицы В.1 – В.3 приложения В). Проведенный статистический анализ не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

После однократной вакцинации Гриппол® плюс в объёмах 0,25мл и 0,5мл доля лиц с защитным титром в группе исходно серонегативных лиц составила: 53,7% и 44,4% для штамма А(Н1N1), 20,0% и 19,5% для штамма А(Н3N2), 16,1% и 12,5% для штамма В, соответственно (Таблицы В.1 – В.3 приложения В).

Проведенный статистический анализ не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

В целом по серопозитивной и серонегативной группам показатель серопротекции также невысокий, он составил: 62,3% и 52,0% для штамма А(Н1N1), 21,3% и 34,0% для штамма А(Н3N2), 19,7% и 18,0% для штамма В, соответственно (Таблица 17, Таблицы В.1 – В.3 приложения В). Проведенный статистический анализ не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Таблица 21 – Результаты исследования сывороток детей, привитых вакциной Гриппол® плюс, взятых до вакцинации и через 21 день после первой вакцинации

Штаммы вируса гриппа (подобные)	Объем вакцины Гриппол® плюс Число парных сывороток	Из них с 4-х кратным приростом титров антител (Норма $\geq 40\%$)	СГТА		Кратность нарастания титров антител (Норма $\geq 2,5$)	Кол-во лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (Норма $\geq 70\%$)
			До вакцинации	После вакцинации		
А/California /7/2009 (H1N1)	0,25 мл n=61	57,4	15,1 (10,8 – 20,9)	48,5 (32,8 – 71,7)	3,2	62,3
	0,5 мл n=50	40,0	22,7 (14,8 – 34,6)	33,9 (20,9 – 54,8)	1,5	52,0
А/Perth/16/2009 (H3N2)	0,25 мл n=61	32,8	5,9 (5,2 – 6,7)	12,7 (9,6 – 16,8)	2,1	21,3
	0,5 мл n=50	30,0	8,7 (6,6 – 11,4)	13,4 (10,3 – 17,4)	1,5	34,0
В/Brisbane/60/2008	0,25 мл n=61	18,0	7,9 (6,0 – 10,3)	13,4 (8,7 – 20,7)	1,6	19,7
	0,5 мл n=50	18,0	11,3 (7,7 – 16,7)	12,0 (7,6 – 18,9)	1,1	18,0

По результатам исследований сывороток, взятых до и на 21–28-й день после первой вакцинации, в объеме 0,25 мл и 0,5 мл показатели 4-х кратного прироста титров антител (сероконверсии) и кратность нарастания титров в объеме 0,25 мл соответствовали международным критериям СРМР только для штамма А/Н1N1 (57,4% и 40,0% для объема 0,25 мл и 0,5 мл соответственно, 3,2 для объема 0,25 мл) (Таблица 21).

Ответ после первой вакцинации на два других вакцинных штамма А/Н3N2 и В значительно слабее: уровень сероконверсий по штамму А/Н3N2 составил 32,8% и 30,0% для объемов 0,25 мл и 0,5 мл, кратность нарастания титров – 2,1 и 1,5 соответственно, уровень сероконверсий по штамму В составил 19,7% и 18,0% для объемов 0,25 мл и 0,5 мл, кратность нарастания титров – 1,7 и 1,1 соответственно (Таблица 21).

Показатели серологической защиты (уровень серопротекций) оставались низкими по всем трем штаммам вируса гриппа после первой вакцинации (Таблица 21).

Полученные результаты свидетельствуют, что после однократной вакцинации показатели серопротекции, сероконверсии и кратности нарастания титров антител при вакцинации по 0,25 мл и 0,5 мл вакциной Гриппол® плюс, являются недостаточно высокими, а по штаммам А(Н3N2) и В не соответствует ни одному международному параметру СРМР, предъявляемым к вакцинным препаратам, как в группе серонегативных, так и в целом по группе привитых.

Результаты серологического обследования сывороток, взятых через 21 день после второй иммунизации (на 42-ой день от начала иммунизации) вакциной Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл (n=59) и 0,5 мл (n=49) представлены в Таблицах В.4 – В.6 приложения В.

После двукратной вакцинации Грипполом® плюс в объеме 0,25 мл все показатели иммуногенности (серопротекция, сероконверсия и кратность нарастания титров антител) соответствуют критериям СРМР для всех вакцинных штаммов (Таблица 22). После двукратной вакцинации в объеме 0,5 мл показатели иммуногенности также соответствуют критериям, за исключением показателя по серопротекции к штамму В (61,2%) (Таблица 22).

По результатам оценки иммуногенности после второй прививки вакцина Гриппол® плюс в объемах по 0,25 мл и по 0,5 мл соответствует показателям СРМР.

Таблица 22 – Результаты исследования сывороток детей, привитых вакциной Гриппол® плюс, взятых до вакцинации и через 21 день после второй вакцинации

Штаммы вируса гриппа (подобные)	Объем вакцины Гриппол® плюс Число парных сывороток	Из них с 4-х кратным приростом титров антител (Норма $\geq 40\%$)	СГТА		Кратность нарастания титров антител (Норма $\geq 2,5$)	Кол-во лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (Норма $\geq 70\%$)
			До вакцинации	После вакцинации		
A/California /7/2009 (H1N1)	0,25 мл n=59	72,9	14,7 (10,6 – 20,5)	77,1 (55,7 – 107,0)	5,2	88,1
	0,5 мл n=49	59,2	22,4 (14,5 – 34,5)	77,8 (51,5 – 117,5)	3,5	85,7
A/Perth/16/2009 (H3N2)	0,25 мл n=59	86,4	6,0 (5,2 – 6,8)	43,9 (33,6 – 57,4)	7,4	71,2
	0,5 мл n=49	71,4	8,7 (6,6 – 11,4)	47,4 (32,8 – 68,6)	5,5	71,4
B/Brisbane/60/2008	0,25 мл n=59	78,0	7,8 (5,9 – 10,3)	46,1 (31,7 – 66,9)	5,9	72,9
	0,5 мл n=49	61,2	11,5 (7,8 – 17,1)	31,0 (21,7 – 44,4)	2,7	61,2

Плановая вакцинация детского населения с шести месячного возраста от гриппа началась в Свердловской области в сезоне 2013–2014 гг., после внесения изменений в инструкцию к вакцине Гриппол® плюс, разрешающих применять препарат у детей с 6 месячного возраста. Это обеспечило рост охвата прививками детей 0–2 лет с 39,5% в сезоне 2013–2014 гг. до 51,9% в сезоне 2015–2016 гг.

Заболеваемость гриппом и ОРВИ в группе детей 0–2 года в сезоне 2010–2011 гг. составила 21 369,4 (на 10 000 контингента) к сезону 2015–2016 гг. снизилась до 13 987,9 (на 10 000 контингента) в 1,5 раза ($p < 0,001$).

В многолетней динамике заболеваемости гриппом и ОРВИ в период с 2010 по 2016 гг. в возрастной группе детей 0–2 года наблюдалась тенденция к снижению ($R^2 = 0,79$) с высокой степенью достоверности тенденции (Рисунок 25).

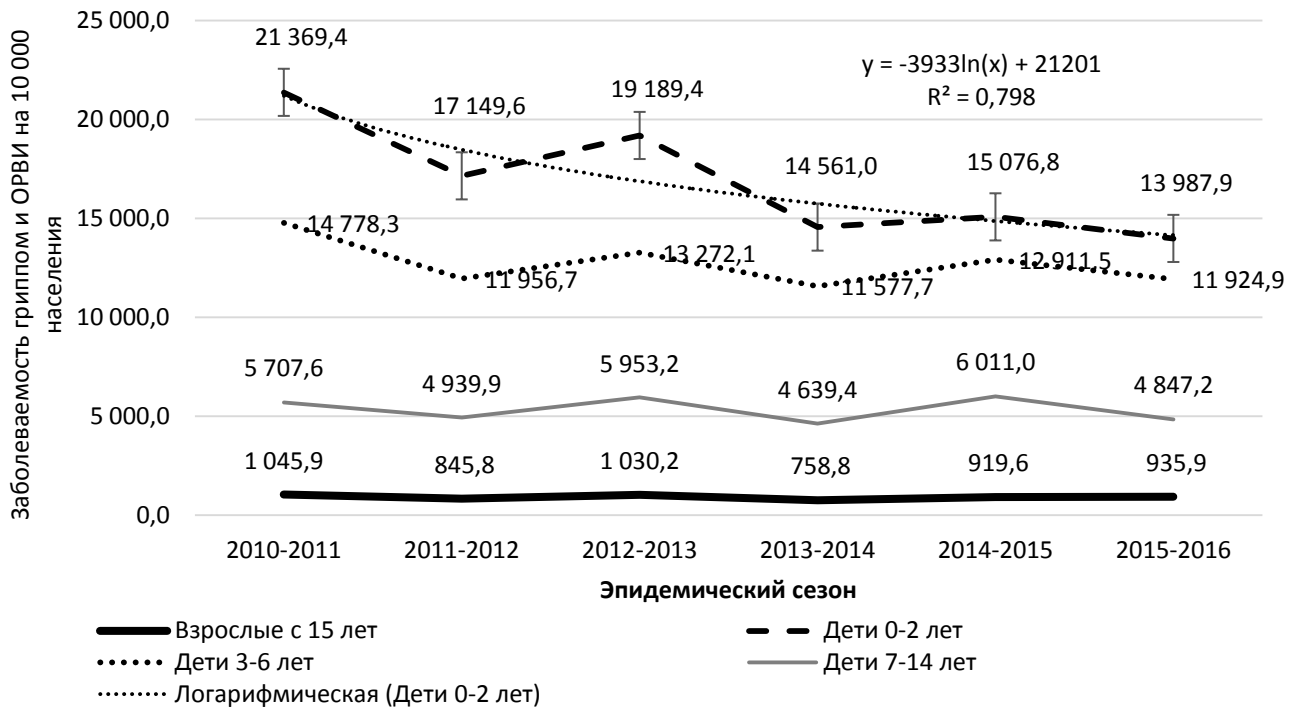


Рисунок 25 – Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ в разрезе возрастных групп

Резюме.

Значимых различий между числом детей с местными и общими реакциями в группах с исследуемыми объемами 0,25 мл и 0,5 мл Гриппол® плюс не выявлено.

Местные и общие реакции слабой степени выраженности после вакцинации зарегистрированы в единичных случаях. Один случай боли в месте инъекции, единичные случаи покраснения и уплотнения в месте инъекции слабой степени выраженности, не требовали лечения и проходили самостоятельно.

Выявлены единичные случаи системных реакций: головной боли, нарушения аппетита, насморка и кашля, и потливости, указанные реакции не требовали лечения и проходили самостоятельно. После первой и второй вакцинации Гриппол® плюс по 0,5 мл отмечено повышение температуры: по 1 случаю повышения температуры слабой и сильной степени выраженности после каждой вакцинации. При наблюдении за температурой сильной степени выраженности отмечено ее снижение до нормальных цифр за 2–3 дня. При введении Гриппол® плюс 0,25 мл повышение температуры не зарегистрировано. Количество зарегистрированных «Недомоганий» из числа системных реакций

после первой вакцинации Гриппол® плюс в объеме 0,5 мл статистически больше по сравнению с группой привитых в объеме 0,25 мл ($p < 0,05$).

При анализе инфекционной и соматической заболеваемости при наблюдении за вакцинированными до 1,5 месяцев после первой вакцинации – выявлены единичные случаи ОРВИ. Обострений или возникновения другой соматической патологии не зарегистрировано.

Проведенный лабораторный анализ ОАК свидетельствует о безопасности двукратной вакцинации Гриппол® плюс в объемах 0,25 и 0,5 мл у детей в возрасте от 6 месяцев до 2-х лет включительно.

По всем трем показателям серопротекции, сероконверсии и кратности нарастания титров двукратная вакцинация детей Гриппол® плюс в объеме по 0,25 мл показала более высокие значения по всем штаммам, в большинстве случаев достоверно превышая показатели группы в объеме по 0,5 мл.

Однако после второй вакцинации разница между частотой выявления лиц с защитными титрами в группе привитых вакциной Гриппол® плюс по 0,25 мл по сравнению группой по 0,5 мл по всем штаммам вируса гриппа статистически незначима ($p > 0,05$). Учитывая, что требования СРМР предусматривают, что вакцина считается иммуногенной, если соответствует по крайней мере одному из критериев, после двукратной иммунизации вакциной Гриппол® плюс в объемах по 0,25 мл и 0,5 мл два показателя иммуногенности (сероконверсия и кратность нарастания титров антител) соответствуют критериям СРМР.

По результатам оценки иммуногенности вакцина Гриппол® плюс в объеме по 0,25 мл не уступает объему 0,5 мл, при этом, доказана менее выраженная реактогенность для использования у детей от шести месяцев, ее можно рекомендовать для использования при вакцинопрофилактике детей от 6 месяцев и старше по двукратной схеме иммунизации с интервалом 4 недели.

Глава 5.

ОЦЕНКА РЕАКТОГЕННОСТИ, ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ ГРИППОЛ® ПЛЮС ПРИ СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ИММУНОМОДУЛЯТОРА АЗОКСИМЕРА БРОМИДА У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Исследование профиля реактогенности, иммунологической и клинико-эпидемиологической эффективности вакцины Гриппол® плюс при сочетанном применении иммуномодулятора азоксимера бромид проводилось в трех группах. Информация о дизайне исследования представлена во второй главе.

5.1 Результаты исследования профиля реактогенности вакцины Гриппол® плюс и препарата азоксимера бромид у лиц 60 лет и старше

Привитые во второй и третьей группах наблюдались после вакцинации в течение 30 минут и далее в течение 5 дней, зарегистрированы местные и системные реакции.

Местные реакции.

Подавляющее большинство местных реакций слабой степени выраженности (в норме слабые вакцинальные реакции – покраснения до 50 мм в диаметре), покраснения от 0,8 мм до 35 мм зарегистрированы у 20 (8,30 %) пациентов в группе, принимавших азоксимера бромид, и у 11 (4,60 %) пациентов – в группе, принимавших плацебо ($p=0,131$), в среднем сохранялись в течение 2–3 дней и разрешались самостоятельно (Таблица 23). Продолжительность покраснения более 3 дней наблюдалась у 2 пациентов в группе плацебо и у 6 пациентов, принимавших азоксимера бромид.

Инфильтраты слабой степени выраженности (в норме инфильтраты до 25 мм – слабые вакцинальные реакции), от 0,5 до 12 мм в месте инъекции наблюдали у 11 (4,56%) пациентов группы вакцинированных, принимавших азоксимера бромид, и у 5 (2,09%) пациентов — в группе, принимавших плацебо ($p=0,099$), также в среднем сохранялись не более 2–3-х дней проходили самостоятельно и не требовали дополнительного медицинского вмешательства (Таблица 23). При этом продолжительность реакции более 3 дней наблюдалась у 2 пациентов в каждой из групп исследования. У одного (0,41%) пациента, принимавшего азоксимера бромид, отмечена инфильтрация диаметром 30 мм (реакция средней степени выраженности).

Таблица 23 – Частота и характер местных реакций у привитых Гриппол® плюс лиц 60 лет и старше в течение первых 5-ти дней после вакцинации

Регистрируемые реакции	Гриппол® плюс (n=479)		
	С приемом азоксимера бромида (%) n=241	С приемом плацебо (%) n=239	χ^2
I. Объективные местные реакции			
1. Покраснение (0,8–35 мм)	8,30	4,60	$p=0,131$
2. Припухлость (инфильтрат) (0,5–30 мм)	4,56	2,09	$p=0,099$
II. Субъективные местные реакции			
1. Боль в месте инъекции (при надавливании)	9,96	8,78	$p=0,230$
2. Зуд в месте инъекции	5,39	6,69	$p=0,144$
Всего местные реакции	17,43	15,90	$p>0,05$

Боль при надавливании в месте инъекции (субъективная местная реакция) встречалась у 24 (9,96%) пациентов, из группы получивших азоксимера бромид и у 21 (8,79 %) пациентов, получивших плацебо ($p=0,230$) (Таблица 29). Зуд в месте инъекции (субъективная местная реакция) наблюдали у 13 (5,39%) пациентов, получивших азоксимера бромид и у 16 (6,69%) пациентов, получивших плацебо ($p=0,144$). Субъективные местные реакции длились в среднем 2–3 дня. Реакции

проходили самостоятельно и не требовали дополнительного медицинского вмешательства.

Всего местные реакции встречались у 40 (16,6%) вакцинируемых, получивших азоксимера бромид и у 38 (15,9%) привитых, получавших плацебо статистически значимых отличий между группами не выявлено ($p>0,05$).

Ни в одной группе вакцинированных не зафиксировано осложненных местных реакций.

Системные реакции.

В течение 5 дней после вакцинации учитывались жалобы вакцинируемых системного характера.

В группе пациентов, принимавших азоксимера бромид, у 6 (2,49%) пациентов отмечена субфебрильная температура ($37,1^{\circ}$ – $37,5^{\circ}$ C), проявление которой расценено как слабая вакцинальная реакция. В группе плацебо субфебрильная температура тела отмечена у 7 (2,93%) пациентов ($p=0,883$, Таблица 24).

Таблица 24 – Частота и характер общих реакций у привитых Гриппол[®] плюс лиц 60 лет и старше в течение первых 5-ти дней после вакцинации

Регистрируемые реакции	Гриппол [®] плюс (n=479)		
	Группа 2 (%), n=241	Группа 3 (%), n=239	χ^2
Температура ($37,1^{\circ}$ – $37,5^{\circ}$)	2,49	2,93	$p=0,883$
Температура ($37,6^{\circ}$ – $38,5^{\circ}$)	0	0	0
Температура ($38,6^{\circ}$ и более)	0	0	0
Недомогание	14,11	14,64	$p=0,319$
Головная боль	16,60	14,23	$p=0,450$
Другое:			
Насморк	1,66	2,09	$p=0,998$
Нарушение сна	0,41	2,09	$p=0,461$
Нарушение аппетита	1,24	0,84	$p=0,885$
Всего общих реакций	41,49	41,42	$p>0,05$

Температурные реакции возникали через 1–2 дня после вакцинации, продолжались во второй группе 1 день, в третьей группе 1–2 дня (отмечен 1 случай 3-х дневного субфебрилитета) и чаще всего сопровождалась недомоганием и головной болью длительностью 2–3 дня, повторная термометрия зафиксировала нормальные результаты. Во всех случаях лечение не проводилось, симптомы проходили самостоятельно.

В обеих группах после вакцинации Гриппол® плюс не отмечено температурных реакций средней и тяжелой степени выраженности (Таблица 24). Таким образом, единичные температурные реакции зарегистрированы в обеих группах, число которых статистически не различалось ($p > 0,05$).

Недомогание и головные боли наблюдались у лиц 60 лет и старше в группе два 14,11% и 16,60%, в группе три — 14,64% и 14,23% (соответственно) статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,391$, $p = 0,450$ соответственно). По нашему мнению могли встречаться вне зависимости от проводимой иммунизации.

Данные местных и общих реакций в группах 2 и 3 с нулевого по пятый день представлены в Таблице Г.1 приложения Г.

Результаты наблюдения за жизненно важными показателями и случаи госпитализации.

Наблюдение за привитыми вакциной Гриппол® плюс пациентами из групп 2 и 3, а также невакцинированными пациентами из 1 группы продолжались 6 месяцев, в течение которых проводилась регистрация всех нежелательных явлений (случаев жалоб пациентов и изменений жизненно важных показателей), данные собраны на 0, 21–28 день и 6 месяцев (Таблица 25). Статистически значимых различий между группами по наличию предъявляемых жалоб нами не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 25 – Частота возникновения различных жалоб у лиц 60 лет и старше на 0, 21–28 день и через 6 месяцев

Регистрация жалоб	День 0			День 21–28			6 мес.		
	Группа 1 n=241	Группа 2 n=241	Группа 3 n=239	Группа 1 n=241	Группа 2 n=241	Группа 3 n=239	Группа 1 n=241	Группа 2 n=241	Группа 3 n=239
Наличие жалоб	2,9%	0,8%	0,8%	0	0,8%	3,4%	0	0,8%	0
Отсутствие жалоб	97,1%	99,2%	99,2%	100,0%	99,2%	96,7%	100,0%	99,2%	100,0%
P(Fisher)	0,116			0,172			0,332		

Оценка изменения жизненно важных показателей проведена с помощью критерия Уилкоксона для каждой группы отдельно (Таблицы Д.1 – Д.3 приложения Д). В группах 2 и 3 отмечалось статистически значимое снижение систолического артериального давления (с АД). Однако снижение не превышало 5 мм рт. ст., что не являлось клинически значимым. Кроме того во всех трех группах к 6 месяцам зафиксировано снижение частоты дыхания ($p < 0,0001$), что также не имело клинической значимости.

В данном исследовании зафиксировано 9 случаев госпитализации пациентов: 2 случая (0,8%) в группе 1 (ГБ 2 стадия, обострение, ОНМК), 2 случая (0,8%) в группе 2 (ворсинчатый полип прямой кишки, ЖКБ, хр. калькулезный холецистит) и 5 случаев (2,1%) в группе 3 (внебольничная левосторонняя н/д пневмония, ИБС, прогрессирующая стенокардия, перелом 2 лодыжек, перелом пяточной кости, острый панкреатит). Ни один из них не расценен как лекарственное нежелательное явление.

Статистически значимых различий между группами по частоте госпитализации не выявлено ($p = 0,449$, Таблица 26).

Таблица 26 – Частота госпитализации пациентов 60 лет и старше в исследуемых группах

Тип госпитализации	Группа 1 n=241	Группа 2 n=241	Группа 3 n=239	P (Fisher)
Экстренная госпитализация	0,4%	0,4%	0,8%	0,449
Плановая госпитализация	0,4%	0,4%	0,4%	
Оказание медицинской помощи в стационаре, лечение амбулаторно	0	0	0,8%	
Всего:	0,8%	0,8%	2,1%	0,449

5.2 Результаты исследования эпидемиологической эффективности вакцины Гриппол® плюс и препарата азоксимера бромид у лиц 60 лет и старше

Доля пациентов в первой группе, у которых не зарегистрировано ни одного эпизода ОРВИ, составила 75,9%, во второй группе она – 89,6%, а в третьей — 84,9% (Таблица 27). Разница между 2 и 3 группами не достигла уровня статистической значимости ($p=0,137$).

Риск заболеть ОРВИ в первой группе (непривитых) в 2,17 раза выше чем, в группах 3 и 2 (привитых) (в 1,79 и 2,7 раза соответственно) ($p<0,001$).

Таблица 27 – Частота ОРВИ у лиц 60 лет и старше в исследуемых группах

№ эпизодов	Группа 1 n=241	Группа 2 n=241	Группа 3 n=239
Пациенты без ОРВИ	75,9%	89,6%	84,9%
Пациенты, перенесшие одно ОРВИ	24,07%	10,37%*	15,06%*
P (χ^2)		$p<0,001$	$p=0,013$

Примечание: * – $p<0,05$ в сравнении с группой 1.

У вакцинированных лиц 60 лет и старше с предварительным приемом азоксимера бромида случаи ОРВИ наблюдали в 10,37% случаев, а в группе с плацебо — в 15,06% случаев ($p=0,175$, Таблица 27).

В течение 6 месяцев после вакцинации Гриппол® плюс наблюдали за частотой обострений хронических инфекционных заболеваний с поражением респираторного тракта. Выявлено меньшее число заболевших и статистически значимое снижение в 1,98 раза количества обострений заболеваний верхних дыхательных путей среди вакцинированных по сравнению с невакцинированными (Таблица 28).

В группе 2 всего обострений хронических заболеваний респираторного тракта наблюдали в 3,0 и 3,43 раза реже, чем в группах 1 и 3 соответственно ($p=0,022$ и $p=0,008$; Таблица 28). При сравнении общего числа обострений хронических заболеваний дыхательных путей статистически достоверной разницы между группами 1 и 3, а так же группами 1 и вакцинированные (2 и 3 группы) не обнаружено ($p=0,696$ и $p=0,346$).

Таблица 28 – Частота регистрации обострений хронических заболеваний респираторного тракта у лиц 60 лет и старше в исследуемых группах

Диагноз	Группа 1 (%), n=241	Вакцинированные (2 и 3 группы) (%), n=480	Группа 2 (%), n=241	Группа 3 (%), n=239
Об. хр. заб. верхних дыхательных путей	6,22	3,13*	1,24**	5,02
Об. хр. заб. нижних дыхательных путей	0	1,46	0,83	2,09
Всего	6,22	4,58	2,07 [•]	7,11

Примечание: * – $p<0,05$ — значимые отличия по сравнению с группой 1; ** – $p<0,01$ – значимые отличия по сравнению с группой 1; [•] – $p<0,05$ — значимые отличия по сравнению с группой 1 и 3.

Доля обострений хронических заболеваний верхних дыхательных путей в группе 2, в сравнении с группами 1 и 3 в 5,0 и 4,05 раза ниже ($p=0,004$ и $p=0,017$) соответственно (Таблица 28), также статистически достоверна разница между группами 1 и вакцинированные (2 и 3 группы; $p=0,049$). Статистически достоверной разницы между группами 1 и 3 не обнаружено ($p=0,567$).

Обострений хронических заболеваний нижних дыхательных путей в группе 1 не зарегистрировано, в группе 3 в сравнении с группой 2 в 2,52 раза выше, статистически значимой разницы между группами не обнаружено ($p=0,249$) (Таблица 28).

Риск заболеть ОРВИ у непривитых в 2,17 раза выше, чем в группе вакцинированных ($p<0,001$). В группе лиц 60 лет и старше принимавших азоксимера бромид обострения заболеваний респираторного тракта встречались в 3,0 раза реже чем в группах 1 и 3 ($p<0,05$), что косвенно подтверждает иммуномодулирующий эффект азоксимера бромида, при его предварительном приеме перед вакцинацией.

5.3 Результаты исследования иммунологической эффективности вакцины Гриппол® плюс и препарата азоксимера бромид у лиц 60 лет и старше

Оценка иммуногенности, как показателя эффективности исследуемого препарата, производилась в соответствии с требованиями международных стандартов СРМР к показателям эффективности гриппозных вакцин. Данные по показателям титров антител (ТА) к ГА в реакции РТГА в разных популяциях приведены в Таблицах Е.1 – Е.5 приложения Е.

Оценка результатов исследования иммунологической эффективности вакцины Гриппол® плюс в парных сыворотках до вакцинации и через 21–28 дней после нее показала соответствие международным критериям СРМР, предъявляемым к вакцинным препаратам для возрастной группы 60 лет и старше, в отношении всех 3 штаммов вируса гриппа (Таблица 29).

К штамму вируса гриппа A/California/7/2009(H1N1) у 78,7% лиц 2-й группы и 78,8% участников 3-й группы в крови определялся защитный уровень антител. Показатель сероконверсии во 2-й группе составил 68,9%, при средней геометрической титра антител (СГТА) 1/80, а кратность его нарастания составила 6,2 раза. В 3-й группе этот показатель составил 67,8% при СГТА 1/78, кратность нарастания титра антител по сравнению с довакцинальным уровнем составляла 6,5 раза (Таблица 29).

Таблица 29 – Результаты исследования сывороток крови, взятых у лиц 60 лет и старше до и через 21–28 дней после вакцинации

Штаммы вируса гриппа (подобные)	Число парных сывороток	Сероконверсия, %	СГТА		Кратность нарастания титра антител	Серопроцентия, %
			до вакцинации	после вакцинации		
A/California/7/2009(H1N1)	2-я группа (n = 235)	68,9	13,1 (11,3,15,1)	80,7 (67,8-96,1)	6,2	78,7
	3-я группа (n = 236)	67,8	12,4 (10,8,14,4)	79,0 (66,3,94,1)	6,5	78,8
A/Victoria/36/2011(H3N2)	2-я группа (n = 235)	43,0	20,4 (17,9,23,3)	58,7 (49,8,69,0)	2,9	73,6
	3-я группа (n = 236)	49,2	16,1 (14,2,18,1)	56,4 (47,4,67,1)	3,4	67,4
B/Wisconsin/1/2010	2-я группа (n = 235)	42,1	19,2 (17,3,21,4)	50,1 (45,2,55,6)	2,6	80,0
	3-я группа (n = 236)	39,0	19,2 (17,2,21,4)	49,5 (44,8,54,6)	2,6	79,7

К штамму вируса гриппа A/Victoria/36/2011(H3N2) 73,6% участников 2-й группы ответили выработкой антител в защитном титре, показатель сероконверсии составил 43,0% при СГТА 1/58, что в 2,9 раза выше довакцинального уровня. В 3-й группе защитный титр антител определяли в 67,4% случаев, показатель сероконверсии составил 49,2% при СГТА 1/55, что в 3,4 раза выше довакцинального уровня (Таблица 29).

К штамму вируса гриппа B/Wisconsin/1/2010 защитный уровень антител во 2-й группе определялся в крови у 80,0% привитых, показатель сероконверсии составил 42,1% при СГТА 1/50, кратность его нарастания составила 2,6 раза. В 3-й группе защитный титр антител определяли у 79,7% привитых, показатель сероконверсии составлял 39,0% при СГТА 1/49, по сравнению с довакцинальным уровнем СГТА увеличилась в 2,6 раза (Таблица 29).

Через 6 месяцев после вакцинации все показатели иммуногенности снизились по сравнению с показателями на 21–28-й день, что является закономерным для лиц пожилого возраста. Согласно критериям СРМР, через 6 месяцев после вакцинации вакцина Гриппол® плюс соответствовала международным стандартам: к штамму A/California/7/2009(H1N1) – по 3-м

показателям, к штамму A/Victoria/36/2011(H3N2) в 3-ей группе – по 2-м показателям, к штамму A/Victoria/36/2011(H3N2) во 2-ой группе и B/Wisconsin/1/2010 – по одному (Таблица 30).

К штамму вируса гриппа A/California/7/2009(H1N1) защитный уровень антител во 2-й группе сохранялся у 59,3% участников, показатель сероконверсии составлял 51,5% при СГТА 1/47, что выше довакцинального уровня в 3,6 раза. В 3-й группе соответствующие показатели составили 64,4 и 55,1% при СГТА 1/52, что в 4,3 раза выше, чем до вакцинации (Таблица 30).

К штамму вируса гриппа A/Victoria/36/2011(H3N2) во 2-й группе показатели серопротекции и сероконверсии составили 58,0 и 30,7% соответственно при СГТА 1/38, что в 1,9 раза выше, чем до вакцинации. В 3-й группе эти показатели составили 53,3 и 33,8% соответственно, при СГТА 1/35, что в 2,2 раза выше, чем до вакцинации (Таблица 30).

Таблица 30 – Результаты исследования сывороток крови, взятых у лиц 60 лет и старше до и через 6 месяцев после вакцинации

Штаммы вируса гриппа (подобные)	Число парных сывороток	Сероконверсия, %	СГТА		Кратность нарастания титра антител	Серопротекция, %
			до вакцинации	после вакцинации		
A/California/7/2009(H1N1)	2-я группа (n = 231)	51,5	13,1 (11,3,15,1)	46,8 (39,4,55,5)	3,6	59,3
	3-я группа (n = 225)	55,1	12,4 (10,8,14,4)	51,5 (43,2,61,4)	4,3	64,4
A/Victoria/36/2011(H3N2)	2-я группа (n = 231)	30,7	20,4 (17,9,23,3)	38,4 (32,9,44,8)	1,9	58,0
	3-я группа (n = 225)	33,8	16,1 (14,2,18,1)	34,6 (29,7,40,4)	2,2	53,3
B/Wisconsin/1/2010	2-я группа (n = 231)	21,2	19,2 (17,3,21,4)	33,3 (30,0,37,0)	1,7	61,5
	3-я группа (n = 225)	29,3	19,2 (17,2,21,4)	34,5 (31,3,38,0)	1,8	60,0

К штамму B/Wisconsin/1/2010 защитный уровень антител во 2-й группе сохранялся у 61,5% участников, показатель сероконверсии составлял 21,2% при СГТА 1/33, что выше довакцинального уровня в 1,7 раза. В 3-й группе показатели

серопротекции и сероконверсии составили 60,0 и 29,3% соответственно при СГТА 1/35, что в 1,8 раза выше, чем до вакцинации (Таблица 30).

Оценка гипотезы влияния азоксимера бромида на антигенную активность вакцины Гриппол® плюс проводилось с помощью статистических приемов: проведено межгрупповое сравнение показателей ТА и фактора сероконверсии по Уилкоксоу, данные по сероконверсии и серопротекции на 21-28 день и через 6 месяцев проанализированы с помощью χ^2 -критерия. Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$), предварительный прием азоксимера бромида не оказывает влияния на показатели иммуногенности вакцины.

Резюме.

Таким образом, установлено, что на введение вакцины Гриппол® плюс у лиц 60 лет и старше после вакцинации наблюдали общие и местные реакции слабой степени выраженности, проходившие самостоятельно. Основную массу общих реакций составляли головная боль и недомогание – характерные жалобы для людей пожилого возраста. В частоте выявления общих и местных реакций, между двумя группами, принимавших азоксимера бромид и плацебо перед вакцинацией, клинически значимая разница отсутствовала. Жизненно важные показатели также значимо не изменялись во всех группах исследования. Лекарственных нежелательных явлений на препараты Гриппол® плюс и азоксимера бромид не зарегистрировано. Вакцина Гриппол® плюс и азоксимера бромид являются ареактогенными для лиц 60 лет и старше.

Вакцина Гриппол® плюс соответствует по своей иммуногенности критериям СРМР на 21–28 день и через 6 месяцев. Азоксимера бромид, при сублингвальном применении за 5 дней до вакцинации двукратно по 12 мг не оказывает влияния на иммуногенность вакцины.

Риск заболеть ОРВИ среди непривитых в 2,17 раза выше чем, среди привитых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грипп продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения. По данным ВОЗ во время ежегодных эпидемий гриппа в эпидемический процесс вовлекается 5–10% взрослого, 20–30% детского и 40–60% населения пожилого возраста [15]. В России на долю гриппа и ОРВИ приходится до 93% всей инфекционной заболеваемости [9; 84].

Особенно грипп опасен для таких групп риска, как лица пожилого возраста [27; 138] и дети младше 5 лет [24; 75; 80], так как в отличие от многих ОРВИ характеризуется более тяжелым течением с развитием осложнений [8; 150], необходимостью госпитализаций [25; 93; 116; 175], нередко приводящим к летальным исходам [89; 119; 174; 191].

Особенностью эпидемий гриппа в России за последние 30 лет стал рост продолжительности эпидемий до 22 недель, при этом длительность эпидемий в городах снизилась до пяти-шести недель, первыми в эпидемический процесс вовлекаются дети 7–14 лет, а в последние годы – дети 3–6 лет, рост рождаемости с 1999 года привел к росту заболеваемости гриппом и ОРВИ в группе детей 0–2 года [45; 109].

Этиологический мониторинг показал, что после 1985 года участились смешанные эпидемии, когда в эпидемических сезонах циркулируют одновременно вирусы гриппа А и В: А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2), В Ямагатской и Викторианской линии. Преобладание в сезоне пандемического штамма вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 обуславливает рост тяжелых ОРВИ, госпитализаций и смертности, [45; 91; 93].

В Свердловской области до 2010 года ежегодно повторялись эпидемии с участием не менее трех серотипов и сероподтипов вируса гриппа, снизилась заболеваемость всего населения в эпидемические сезоны 1989–2010 гг. в 1,3 раза,

наибольший уровень заболеваемости в многолетней динамике зарегистрирован в группе детей 0–14 лет [90].

Вакцинация признана ведущим профилактическим мероприятием в борьбе с гриппом и может предотвратить заболевание гриппом у 80–90% детей и взрослых [39; 80; 98; 109]. У привитых болезнь если и развивается, то протекает, как правило, легче: до 80% снижает количество осложнений, на 90% — смертность [13; 34; 81; 99]. Вакцинопрофилактика в социально-возрастных группах и профессиональных группах населения высокого риска заражения, при охвате прививками не менее 70% в Свердловской области позволила снизить заболеваемость гриппом и ОРВИ в этих группах в многолетней динамике в 5 раз среди детей и в 8 раз среди взрослых контингентов [90].

Особенности иммунной системы взрослых 60 лет и старше и детей младше двух лет [4; 35; 82; 144] требуют особых качеств от препарата: кроме того, что современная вакцина от гриппа должна иметь «актуальный» состав антигенов, она должна обладать достаточной иммуногенностью, быть ареактогенной, содержать минимально возможное количество антигена в 1 дозе препарата, обеспечивать защиту после минимального числа прививок [16; 20; 32; 66; 136; 196].

В данных литературы представлены исследования в области создания безопасных и высокоэффективных противогриппозных вакцин для групп риска, идущие по пути включения в вакцины адьювантных систем [3; 44; 117; 189; 136], увеличения дозы антигена в вакцине [141; 194], предварительного применения иммуномодуляторов [4], изменения способов введения вакцины (внутрикожный) [46; 99; 130; 164; 169; 178]. Так же используются разные способы презентации антигенов вируса гриппа иммунной системе организма: системы плазмид [30; 165; 169; 143; 159; 173], вирусом [52; 53; 54; 66; 75; 98].

Вместе с тем, продолжается дискуссия о иммунологической и эпидемиологической эффективности отечественной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины с уменьшенным

содержанием антигенов (до 5 мкг) и роли иммуномодулятора азоксимера бромида, как препарата, стимулирующего повышение иммунологической эффективности вакцинации при пероральном применении. Остается актуальным исследование по оценке эффективности вакцинопрофилактики детей 0–2 лет и взрослых 60 лет и старше.

Отношение населения к вакцинопрофилактике гриппа также заставляет искать доказательства эффективности и безопасности современных препаратов [55; 103; 184].

В связи с вышеизложенным, поставлена цель: изучить проявления эпидемического процесса заболеваемости гриппом и ОРВИ у детей 0–2 лет и взрослых 60 лет и старше и оценить профилактическую эффективность отечественной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс в данных группах риска.

Для решения поставленной цели нами изучены проявления эпидемического процесса заболеваемости гриппом и ОРВИ в группе детей 0–2 года и взрослых 60 лет и старше в Свердловской области в эпидемические сезоны 2010–2016 гг., в период массовой иммунизации населения с использованием отечественных противогриппозных вакцин. Проведено исследование отечественной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс: у детей с шести месяцев до двух лет (оценка реактогенности, безопасности, иммунологической активности при однократной и двукратной вакцинации с интервалом в 4 недели, в объеме 0,25 и 0,5 мл) и у лиц 60 лет и старше (оценка реактогенности, иммунологической активности и эпидемиологической эффективности данной вакцины, изучено влияние предварительного перорального приема иммуномодулятора азоксимера бромида (Полиоксидоний®) на ее иммуногенность).

В процессе исследования собраны и проанализированы следующие материалы: форма федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», данные по

заболеваемости гриппом и ОРВИ в Свердловской области, обработанные аппаратно-программным продуктом «Информационная система эпидемиологического надзора» (в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» информация поступала из филиалов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»).

Для оценки этиологической структуры возбудителей гриппа и ОРВИ собраны и проанализированы результаты дозорного и диагностического мониторинга, проведено 92 799 исследований мазков из носоглотки методом ПЦР в лаборатории контроля биологических факторов ФГБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», произведены расчеты долей вирусов гриппа в этиологической структуре заболеваемости.

Данные о случаях летальных исходов с диагнозом «Грипп» поступали из филиалов ФГБУЗ «ЦГ и СО» в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» в виде экстренных извещений 058У «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку» и внеочередных донесений. Всего описано 24 случая летальных исходов с лабораторно подтвержденным диагнозом Грипп в сезоны 2010–2016 гг.

Материалами для оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики гриппа послужили: форма федерального государственного статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках», табличный материал из филиалов ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», в дополнительную информационную подсистему включена регистрация заболеваемости гриппом и ОРВИ в каждый эпидемический сезон с информацией о наличии профилактической прививки против гриппа у заболевших, информация обработана с помощью аппаратно-программного продукта «Прививки», далее рассчитан охват прививками и средний многолетний показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ (на 10 тыс. населения) среди привитых и непривитых в разных возрастных группах.

Для сравнения заболеваемости гриппом в период до массовой иммунизации от гриппа и в период массовой иммунизации от гриппа рассчитана заболеваемость гриппом и охват прививками населения Свердловской области начиная с 1999 года.

Исследование отечественной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс у детей с шести месяцев до двух лет проведено в эпидемические сезоны 2010–2011 и 2011–2012 гг. Дизайн исследования: рандомизированное, двойное слепое, контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах, проведена вакцинация 140 детей в возрасте с 6 месяцев до 2 лет включительно. В день вакцинации дети осмотрены, забраны образцы крови для клинико-иммунологических исследований: ОАК и РТГА. После первой и второй вакцинации за детьми проводили наблюдение 30 минут, 5 дней, 21 день, всего наблюдение продолжалось не менее 1,5 месяцев с момента первого введения вакцины.

На следующем этапе проведено исследование отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс с содержанием антигена по 5 мкг каждого штамма вируса гриппа у лиц 60 лет и старше, влияние на повышение иммуногенности вакцины перорального иммуномодулятора азоксимера бромида (который принимали 5 дней до вакцинации 2 раза в день под язык).

Дизайн исследования: открытое проспективное типа «случай-контроль», рандомизированное в основной группе по двум схемам вакцинации с ослеплением по конечным точкам. Всего в исследовании приняли участие 721 человек. Добровольцы распределены на три группы: группа 1 «невакцинированные» 241 человек, группа 2 «привитые Гриппол® плюс и получавшие азоксимера бромид» 241 человек, группа 3 «привитые Гриппол® плюс и препарат плацебо» 239 человек. Исследование проводилось апреля 2012 по июль 2013 года, за участниками исследования проводили наблюдение в течение 6 месяцев с момента введения вакцины.

По результатам изучения проявлений эпидемического процесса гриппа и ОРВИ в Свердловской области наибольшие уровни заболеваемости зарегистрированы в эпидемических сезонах 2010–2011, 2012–2013, 2014–2015, показатель заболеваемости составил соответственно 2 123,93, 2 140,15, 2 093,75 на 10 000 населения. Многолетняя тенденция показателя заболеваемости всего населения гриппом и ОРВИ не выявлена.

Этиологически сезоны 2010–2011, 2012–2013 и 2015–2016 гг. связаны с циркуляцией штамма вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 – 80,0%, 62,0% и 71,0%, в эти сезоны зарегистрированы более высокие цифры: доли переболевших (6,5%, 6,2% и 4,7% соответственно), числа летальных случаев (9, 7 и 5 соответственно), продолжительности эпидемии (6, 8 и 4 недели соответственно).

Эпидемические сезоны 2012–2013 и 2014–2015 гг. характеризовались двумя периодами подъема заболеваемости, что связано с одновременной циркуляцией двух штаммов вируса гриппа: А(Н1N1)pdm09 (доминирующий 62,0%) и В (27,0%) в сезон 2012–2013 гг., В (доминирующий 59,0%) и А (Н3N2) (25,0%) – в сезон 2014–2015 гг. (продолжительность эпидемического подъема заболеваемости – 10 недель и максимальной за изучаемый период долей переболевших жителей 8,2%).

Заболеваемость гриппом и ОРВИ в неделю пика эпидемии 136,6, 113,9, 135,8 и 150,3 (на 10 000 населения) в 2010–2011, 2012–2013, 2014–2015, 2015–2016 гг. эпидемические сезоны соответственно.

Во всех исследуемых эпидемических сезонах первыми в эпидемический процесс вовлекались дети 0–2 лет, на две недели раньше всего населения. Средний многолетний показатель заболеваемости детей 0–2 года в 6,3 раза выше (ЭН в 4,2 раза), чем у всего населения ($197,0 \pm 13,4$) и в 16,3 раза выше (ЭН в 10,2 раза), чем у взрослых ($p=0,007$).

За 6 эпидемических сезонов зарегистрировано 24 случая смерти пациентов от гриппа, летальность от гриппа у взрослых 15 лет и старше 0,75 (на 100 000 заболевших гриппом и ОРВИ), у лиц 60 лет и старше 2,3 (на 100 000 заболевших

гриппом и ОРВИ), что выше в 3,06 раза ($p=0,006$). В эти сезоны циркулировал пандемический штамм вируса гриппа А(H1N1)pdm09, характеризующийся более высокой тяжестью течения у взрослых 15 лет и лиц 60 лет и старше [39; 40; 93].

С начала массовой иммунизации населения Свердловской области показатель заболеваемости гриппом снизился в 1,4 раза в сезоны 2001–2003 гг., при охвате 19,1%, в 6,6 раз, при охвате прививками 24,8% (2003–2004 гг.), дальнейший рост охвата прививками от гриппа до 39,6% в сезоне 2015–2016 гг. привел к снижению заболеваемости гриппом в 63,19 раз (40,72 на 100 тысяч населения).

Вакцинация населения Свердловской области против гриппа адьювантной вакциной в период 2010–2016 гг. обеспечила снижение заболеваемости гриппом в сравнении с допрививочным периодом (1988–1994 гг.) в 182,9 раза.

Плановая вакцинация детского населения с шести месячного возраста от гриппа включена в Национальный календарь профилактических прививок к эпидемическому сезону 2013–2014 гг. тогда охват прививками составил 39,5%, в следующем эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. – 50,8%, а в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. – 51,9%. В течение трех эпидемических сезонов вакцинопрофилактика обеспечила снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ детей 0–2 лет в 1,5 раза. Заболеваемость гриппом и ОРВИ привитых детей 0–2 года составила $5\,017,7 \pm 481,8$, тогда как среди непривитых – $17\,829,6 \pm 1\,909,8$ (на 10 000 контингента), ИЭЭ 3,56, разница статистически достоверна.

В группе риска взрослые 60 лет и старше заболеваемость гриппом и ОРВИ среди непривитых от гриппа составила $1\,934,4 \pm 613,5$ (на 10 000 контингента), в отличие от привитых $448,1 \pm 182,0$ (на 10 000 контингента) разница в 5,69 раз.

Заболеваемость гриппом и ОРВИ непривитых лиц 60 лет и старше выше в 2,1 раза ($p < 0,05$), чем взрослых от 15 до 60 лет, при этом в группе привитых в данных возрастных группах такой разницы не установлено (444,66 и 417,31 на 10 000 привитых соответственно).

Исследование реактогенности отечественной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс значимых различий между числом детей с 6 месяцев до 2 лет с местными и общими реакциями в группах с исследуемыми объемами 0,25 мл и 0,5 мл не выявило. Местные реакции слабой степени выраженности после вакцинации зарегистрированы в единичных случаях.

Из системных реакций после первой и второй вакцинации Гриппол® плюс по 0,5 мл отмечено повышение температуры: по 1 случаю повышения температуры слабой и сильной степени выраженности после каждой вакцинации. При наблюдении за температурой сильной степени выраженности отмечено ее снижение до нормальных цифр за 2–3 дня. При введении Гриппол® плюс 0,25 мл повышение температуры не зарегистрировано. Количество зарегистрированных «Недомоганий» из числа системных реакций после первой вакцинации Гриппол® плюс в объеме 0,5 мл статистически больше по сравнению с группой привитых в объеме 0,25 мл ($p < 0,05$).

При анализе инфекционной и соматической заболеваемости при наблюдении за вакцинированными до 1,5 месяцев после первой вакцинации – выявлены единичные случаи ОРВИ. Обострений или возникновения другой соматической патологии не зарегистрировано.

Проведенный лабораторный анализ ОАК свидетельствует о безопасности двукратной вакцинации Гриппол® плюс в объемах 0,25 и 0,5 мл у детей в возрасте от 6 месяцев до 2-х лет включительно.

По всем трем показателям серопротекции, сероконверсии и кратности нарастания титров двукратная вакцинация детей Гриппол® плюс в объеме по 0,25 мл показала более высокие значения по всем штаммам, в большинстве случаев достоверно превышая показатели группы в объеме по 0,5 мл.

Однако, после второй вакцинации разница между частотой выявления лиц с защитными титрами в группе привитых вакциной Гриппол® плюс по 0,25 мл по сравнению группой по 0,5 мл по всем штаммам статистически незначима ($p > 0,05$).

Учитывая, что требования СРМР предусматривают, что вакцина считается иммуногенной, если соответствует по крайней мере одному из критериев, после двукратной иммунизации вакциной Гриппол® плюс в объемах по 0,25 мл и 0,5 мл два показателя иммуногенности (сероконверсия и кратность нарастания титров антител) соответствуют критериям СРМР.

По результатам оценки иммуногенности вакцина Гриппол® плюс в объеме по 0,25 мл не уступает объему 0,5 мл, при этом доказана менее выраженная реактогенность для использования у детей от шести месяцев.

Наблюдая после иммунизации вакциной Гриппол® плюс лиц 60 лет и старше, мы зарегистрировали общие и местные реакции слабой степени выраженности. Основную массу общих реакций составляли головная боль и недомогание — характерные жалобы для людей пожилого возраста. В частоте выявления общих и местных реакций, между двумя группами, принимавших азоксимера бромид и плацебо перед вакцинацией, клинически значимая разница отсутствовала. Значимого изменения жизненно важных показателей во всех группах исследования нами не выявлено.

Лекарственных нежелательных явлений на препараты Гриппол® плюс и азоксимера бромид мы не зарегистрировали. Таким образом, мы доказали, что препараты Гриппол® плюс и азоксимера бромид являются не реактогенными для лиц 60 лет и старше.

При наблюдении за частотой обострений хронических инфекционных заболеваний с поражением респираторного тракта в течение 6 месяцев после вакцинации Гриппол® плюс выявлено меньшее число заболевших и статистически значимое снижение в 2,0 раза количества обострений заболеваний верхних дыхательных путей среди вакцинированных по сравнению с невакцинированными. В группе вакцинированных, принимавших азоксимера бромид, обострений хронических заболеваний респираторного тракта наблюдали в 3,0 раза реже, чем в группе невакцинированных ($p < 0,05$), а обострений хронических заболеваний верхних дыхательных путей в группе

вакцинированных, получивших азоксимера бромид, по сравнению с невакцинированными в 5,0 раз ($p < 0,05$). Риск заболеть ОРВИ среди непривитых в 2,17 раза выше чем, среди привитых.

Оценка иммуногенности, как показателя эффективности исследуемого препарата, производилась в соответствии с требованиями международных стандартов СРМР к показателям эффективности гриппозных вакцин. Мы доказали, что вакцина Гриппол® плюс соответствует по своей иммуногенности критериям СРМР на 21–28 день и через 6 месяцев, статистической разницы между группами 2 и 3 не выявлено.

При изучении влияния предварительного перорального приема иммуномодулятора азоксимера бромида на иммуногенность отечественной гриппозной адьювантной тривалентной полимер-субъединичной инактивированной вакцины Гриппол® плюс нами получены новые данные: азоксимера бромид, при сублингвальном применении за 5 дней до вакцинации двукратно по 12 мг не оказывает влияния на иммуногенность вакцины.

Таким образом, дети 0–2 лет и взрослые 60 лет и старше являются группой риска по заболеваемости гриппом. Вакцинопрофилактика является эффективным средством профилактики гриппа и ОРВИ, обеспечивая снижение заболеваемости. Безопасность и эффективность в группе риска – дети от 6 месяцев и старше показала тактика вакцинации против гриппа препаратом Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл по двукратной схеме с интервалом 4 недели. Так же вакцина Гриппол® плюс продемонстрировала высокий профиль иммуногенности, эпидемической эффективности и ареактогенность при иммунизации лиц 60 лет и старше. Так как доказано отсутствие влияния на иммуногенность вакцины предварительного перорального приема азоксимера бромида, рекомендуемая схема иммунизации группы риска – взрослые 60 лет и старше - однократная иммунизация без предварительного приема азоксимера бромида.

ВЫВОДЫ

1. Дети, особенно в возрасте до двух лет, являются эпидемиологически значимой группой населения. Среди них регистрируется наибольший уровень заболеваемости, и они первыми вовлекаются в эпидемический процесс (средний многолетний показатель заболеваемости в 6,3 раза выше, чем у всего населения). Заболеваемость непривитого от гриппа населения 60 лет и старше превышает заболеваемость прочего непривитого взрослого контингента в 2,1 раза, число случаев смерти от гриппа у взрослых 60 лет и старше на 100 000 заболевших гриппом и ОРВИ в 3,06 раза выше, чем у прочих взрослых ($p < 0,05$).

2. Вакцинация населения против гриппа адьювантной вакциной в период 2010–2016 гг. обеспечила достоверное снижение заболеваемости гриппом в сравнении с допрививочным периодом (1988–1994 гг.). Заболеваемость гриппом и ОРВИ у привитых детей 0–2 года в 3,56 раза ниже, чем у непривитых, а заболеваемость привитых взрослых 60 лет и старше ниже, чем у непривитых в 5,69 раз.

3. Вакцина Гриппол® плюс при 2-кратной вакцинации с интервалом 4 недели в объеме 0,25 мл детей в возрасте с шести месяцев до двух лет продемонстрировала высокий профиль безопасности, ареактогенности и иммуногенности. Иммунизация детей данного возраста в течение трех эпидемических сезонов обеспечила снижение их заболеваемости гриппом и ОРВИ в 1,5 раза.

4. Вакцина Гриппол® плюс высоко иммуногенна, ареактогена и эпидемиологически эффективна, при иммунизации лиц 60 лет и старше. Активно выявленные местные и общие реакции расценены, как слабые и не требующие медицинского вмешательства. После вакцинации через 21–28 дней и 6 месяцев сероконверсия, серопротекция и кратность нарастания титра АТ к штаммам вируса гриппа A/California/7/2009(H1N1), A/Victoria/36/2011(H3N2), B/Wisconsin/1/2010 соответствуют международным критериям СРМР. Риск заболеть ОРВИ в группе непривитых в 2,17 раза выше чем, в группах привитых (в 1,79 и 2,7 раза в группе 3 и 2 соответственно) ($p < 0,001$).

5. Азоксимера бромид, при пероральном применении в течение 5 дней по 12 мг 2 раза в день перед вакцинацией не влияет на повышение иммуногенности вакцины Гриппол® плюс у лиц 60 лет и старше.

6. Рекомендовать: ввести в Национальный календарь профилактических прививок вакцинацию детей с шести месяцев до двух лет включительно вакциной Гриппол плюс в дозе 0,25 мл двукратно с интервалом 4 недели, проводить вакцинацию лиц от 60 лет и старше гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакциной со сниженным содержанием антигена (по 5 мкг каждого штамма вируса гриппа).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Министерству здравоохранения Российской Федерации: в целях снижения поствакцинальных реакций у детей рекомендуем проводить профилактические прививки детям от 6 месяцев до 2 лет вакциной Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл, двукратно с интервалом 4 недели.

2. Министерству здравоохранения Свердловской области: в целях снижения заболеваемости гриппом и ОРВИ рекомендовать для профилактики сезонного гриппа у лиц 60 лет и старше вакцину Гриппол® плюс с содержанием антигенов по 5 мкг каждого штамма вируса гриппа А(Н1N1), А (Н3N2) и В однократно.

3. Лечебно-профилактическим учреждениям Свердловской области: в целях снижения заболеваемости гриппом и ОРВИ детей 0–2 лет рекомендуем обеспечить охват профилактическими прививками данной возрастной группы 50% и более.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BWP	biologics working party – рабочая группа по биопрепаратам
CPMP	committee of patent medical products – комитет по патентованным медицинским продуктам
GCP	Good Clinical Practice – качественная клиническая практика
GLM	generalized linear models
ITT	intention-to-treat – модифицированная популяция, сформированная в соответствии с назначенным вмешательством
PP	per-protocol – по протоколу
SD	стандартное отклонение
APM	автоматизированное рабочее место
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВУЗ	высшее учебное заведение
ГА	гемаглютинин
ГПЗ	гриппоподобные заболевания
ДИ	доверительный интервал
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗАО	закрытое акционерное общество
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИФА	иммуноферментный анализ
ИЭЭ	индекс эпидемиологической эффективности
ЛКБФ	лаборатория контроля биологических факторов
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
НПО	Научно производственное объединение
ООО	общество с ограниченной ответственностью
ОРВИ	острые респираторные вирусные инфекции
ПЦР	полимеразная цепная реакция

СГТ	средняя геометрическая титра
РТГА	реакция торможения гемаглютинации
СК	сероконверсия
СМУ	средний многолетний уровень
СП	серопротекция
СУЗ	среднее учебное заведение
ТА	титр антител
ФГБОУ ВО	федеральное государственное бюджетное образовательное
УГМУ	учреждение высшего образования «уральский государственный медицинский университет»
ФБУЗ	федеральное бюджетное учреждение здравоохранения
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭН	эпидемическая надбавка
ЭП	эпидемический порог

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, А. Оценка эффективности вакцинации населения г. Москвы вакциной «Ваксигрипп» // Вакцинопрофилактика гриппа. – М., 1998. – С. 60–70.
2. Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух Национальных центров ВОЗ в Российской Федерации / Л. С. Карпова, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 89, № 4. – С. 4–12.
3. Атауллаханов, Р. И. Адьюванты в составе вакцин. Сообщение 1. Микро- и наночастицы / Р. И. Атауллаханов, Р. М. Хаитов // Иммунология. – 2011. – № 1. – С. 37–45.
4. Бектемиров, Т. А. Перспективы применения Полиоксидония с вакцинами против вирусных гепатитов и гриппа / Т. А. Бектемиров, М. А. Горбунов, Г. А. Ельшина // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2001. – № 1. – С. 63–65.
5. Бектемиров, Т. А. Вакцинопрофилактика гриппа [Электронный ресурс] // Лечащий врач. – 2005. – № 9. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2005/09/4533051/> (дата обращения на 31.01.2017).
6. Бобылева, З. Д. Грипп и пневмония, обусловленные вирусом А/Н1N1, и хронические неинфекционные заболевания человека / З. Д. Бобылева, И. В. Лещенко, А. В. Кривоногов // Пульмонология. – Приложение: Грипп А/Н1N1: уроки пандемии. – 2010. – С. 15–20.
7. Брико, Н. И. Вакцинация – решающая мера профилактики гриппа / Н. И. Брико // Лечащий врач. – 2011. – № 8. – С. 90–93.
8. Брико, Н. И. Вакцинопрофилактика гриппа: успехи и перспективы / Н. И. Брико // Безопасность медицинской деятельности. – 2011. – № 9. – С. 93–96.
9. Брико, Н. И. Глобализация и эпидемический процесс / Н. И. Брико, В. И. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 4–8.

10. Бурцева, Е. И. Особенности социркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010–2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития России / Е. И. Бурцева, Д. К. Львов, М. Ю. Щелканов // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 20–28.

11. Бушменков, Д. С. Научное обоснование внедрения в практику живой гриппозной моновалентной вакцины «Инфлювир» для специфической профилактики пандемического гриппа А/Н1N1 : диссертация ... канд. мед. наук : 14.02.02 ; 14.03.09 / Бушметов Дмитрий Сергеевич. – Пермь – 2011.

12. Васильев, Ю. М. Адъюванты гриппозных вакцин – современное состояние / Ю. М. Васильев // Журнал микробиологии. – 2010. – № 1. – С. 100–110.

13. Влияние ежегодной иммунизации населения против гриппа на заболеваемость этой инфекцией в Российской Федерации // А. Ю. Попова, Е. Б. Ежлова, А. А. Мельникова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 86, № 1. – С. 48–56.

14. Влияние массовой иммунизации населения на эпидемический процесс гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (на примере Свердловской области) / В. В. Романенко, Н. И. Брико, Т. С. Салтыкова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т.86, № 1. – С. 56–61.

15. ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – Weekly Epidemiological Record. – 2012. – Вып. 47. – С. 461-476.

16. ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер. – Weekly Epidemiological Record. – 2000. – Вып. 75. – С. 281–288.

17. Войцеховская, Е. М. Результаты анализа иммуногенности новой гриппозной вакцины Гриппол® плюс / Е М Войцеховская // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 1. – С.40–45.

18. Галицкая, М. Г. Необходимость и безопасность вакцинации против гриппа детей с аллергическими заболеваниями. Преимущество вакцины со

сниженной антигенной нагрузкой / М. Г. Галицкая, Е. Г. Бокучава // Аллергология и иммунология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 2. – С. 1–6.

19. Гендон, Ю. З. Высокая эффективность и безопасность вирусных вакцин и бездоказательная критика : обзор / Ю. З. Гендон // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58, № 6. – С. 5–13

20. Гендон, Ю. З. Гриппозные вакцины // Вакцины и вакцинация : национальное руководство / под ред. В. Зверев. Б. Семенов, Р. Хайтов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 492–525.

21. Гендон, Ю. З. Массовая вакцинация детей снижает заболеваемость гриппом невакцинированного населения / Ю. З. Гендон // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 70–72.

22. Гендон, Ю. З. Массовая вакцинопрофилактика гриппа у детей как главный фактор борьбы с эпидемиями гриппа / Ю. З. Гендон // Журнал микробиологии. – 2007. – № 4. – С. 78–85.

23. Гендон, Ю. З. Пандемии гриппа: факты и предложения / Ю. З. Гендон // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 14–19.

24. Гендон, Ю. З. Проблемы профилактики гриппа с помощью вакцин / Ю. З. Гендон, Ю. М. Васильев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 4. – С. 115–124.

25. Гендон, Ю. З. Проблемы профилактики гриппа у беременных женщин и новорожденных детей / Ю. З. Гендон // Вопросы вирусологии. – 2009. – № 4. – С. 4–10.

26. Гендон, Ю. З. Свиной грипп H1N1/Калифорния – страсти и факты / Ю. З. Гендон // Журнал микробиологии. – 2010. – № 3. – С. 105–114.

27. Герасимов А. Н. Смертность пожилого населения и связь с заболеваемостью гриппом / А. Н. Герасимов, Т. С. Салтыкова, М. И. Шпитонков // Исследование операций (модели, системы, решения). – М. : ВЦ РАН, 2008. – С. 119–128.

28. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A/H1N1 sw1: клиника, диагностика, лечение : методические рекомендации / Д. К. Львов, Н. А.

Малышев, Л. В. Колобухина [и др.]. – М. : Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009. – 18 с.

29. Грипп. Информационный бюллетень, ноябрь 2016 г. [Электронный ресурс] : Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru> (дата обращения на 27.09.2018).

30. Гриппозные рекомбинантные вакцины / Е. С. Седова, Д. Н. Щербинин, А. И. Мигунов [и др.] // АСТА NATURAE. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 17–27.

31. Гриппол® плюс - инновационная защита от гриппа / А. В. Некрасов, Н. Г. Пучкова, С. А. Медведев [и др.] // Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней : материалы научно-практической конференции «Вакцинология 2008» (М., 11–12 ноября. 2008 г.). – М., 2008. – С. 90.

32. Гришин И. С. Современные особенности течения, рациональная вакцинопрофилактика и терапия гриппа а у военнослужащих : диссертация ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Гришин Игорь Станиславович. – Санкт-Петербург, 2015. – 112 с.

33. Динамика распространения пандемического гриппа А(Н1N1)sw1 на Дальнем Востоке в 2009 г. / М. Ю. Щелканов, Д. Н. Львов, И. Т. Федякина [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2010. – № 3. – С. 10–15.

34. Запольских, А. М. Особенности эпидемиологии и профилактики пандемического гриппа в условиях мегаполиса : диссертация ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Запольских Анна Михайловна. – М., 2014. – 213 с.

35. Защитная эффективность инактивированных гриппозных вакцин у лиц пожилого возраста Сравнительное изучение реактогенности и иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин у лиц пожилого возраста / Е. И. Бурцева, А. Н. Слепушкин, Л. Н. Власова [и др.] // Журнал микробиологии. – 2000. – № 5. – С. 44–55.

36. Зверев, В. В. Медицинская микробиология, вирусологии и иммунология : учебник в 2-х томах / В. В. Зверев, М. Н. Бойченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 480 с.

37. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ N.2452 от 24.05.2009) первого штамма A/IVMoscow/ 01/2009 (H1M1)sw1, подобного свиному вирусу А (H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в Москве / Д. К. Львов, Е. И. Бурцева, А. Г. Прилипов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2009. – № 5. – С. 10–14.

38. Изучение местного действия, острой и хронической токсичности шприцевой формы инактивированной гриппозной вакцины Ультрикс на животных моделях / О. Г. Курская, К. А. Шаршов, А. Ю. Алексеев [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 82, № 3. – С. 66–73.

39. Ильина, Т. Н. Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимерсубъединичной вакцины при иммунизации школьников / Т. Н. Ильина // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 47–51.

40. Иммунопрофилактика гриппа среди людей пожилого возраста / И. Г. Маринич, М. С. Парамонова, М. К. Ерофеева [и др.] // Журнал микробиологии. – 1997. – № 3. – С. 60–64.

41. Исаенко, Е. Ю. Адъюванты в современной вакцинологии / Е. Ю. Исаенко, Е. М. Бабич, И. В. Елисеева // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 4. – С. 5–21.

42. Исследование эффективности и безопасности вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с болезнями системы кровообращения / С. А. Бойцов, М. М. Лукьянов, Е. В. Платонова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 13–20.

43. Каверин, Н. В. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae) / Н. В. Каверин, Д. К. Львов // Медицинская вирусология : руководство / ред.: академик РАМН Д. К. Львов. – М. : МИА, 2008. – С. 176–183.

44. Караулов, А. В. Полиоксидоний в клинической практике. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 136.

45. Карпова, Л. С. Различия характера эпидемий гриппа 2014-2017 годов в зависимости от их этиологии / Л. С. Карпова, Т. П. Столярова, Н. М. Поповцева, К.

А. Столяров, Д.М. Даниленко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 98, № 1. – С. 13–19.

46. Каширина О. С. Сравнение иммуногенности и защитного эффекта живых холодаадаптированных и инактивированных вакцин против гриппа типа А / О. С. Каширина, М. И. Черникова, Ю. М. Васильев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 3 – С. 38–46.

47. Киселев О. И. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / О. И. Киселев, Л. М. Цыбалова, В. И. Покровский // М. : Медицинское информационное агентство, 2012. – 496 с.

48. Киселев, О. И. Прогресс в создании пандемических противогриппозных вакцин и технологии их производства / О. И. Киселев // Биотехнология. – 2010. – № 2. – С. 8–25.

49. Клинические рекомендации: грипп у взрослых. 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www. Influenza.spb.ru/files/publications/influenza-adults-clinical.-guidelines-2014.pdf](http://www.Influenza.spb.ru/files/publications/influenza-adults-clinical.-guidelines-2014.pdf) (дата обращения на 03.09.2018).

50. Колобухина, Л. В. Грипп / Л. В. Колобухина, Д. К. Львов, Е. И. Бурцева // Медицинская вирусология : руководство / ред.: академик РАМН Д. К. Львов. М. : МИА, 2008. – С. 382–393.

51. Колобухина, Л. В. Клиника и лечение гриппа / Л. В. Колобухина // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 16/17. – С. 710–713.

52. Костинов М. П. Клиническая безопасность и иммунологическая эффективность отечественной вирусомальной противогриппозной вакцины УЛЬТРИКС / М. П. Костинов, А. А. Тарасова // Врач. – 2014. – № 8. – С. 58–61.

53. Купина, Н. В. Оценка реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности расщепленной гриппозной вакцины нового поколения Грифор : диссертация ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Купина Наталья Викторовна. – Пермь, 2010. – 127 с.

54. Ларионова Н. В. Возбудитель гриппа: изменчивость в природе и эксперименте : диссертация ... доктора мед. наук : 03.02.02 / Ларионова Наталья Валентиновна. – Санкт-Петербург, 2017. – 336 с.

55. Левченко, Н. В. Современное отношение родителей к вакцинации против гриппа / Н. В. Левченко, И. К. Богомолова, С. А. Чаванина // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 72, № 6. – С. 59–62.

56. Ленева, И. А. Проблема гриппа и современные технологии его профилактики. Отечественная противогриппозная вакцина последнего поколения Ультрикс® / И. А. Ленева // РМЖ. – 2014. – № 24. – С. 1751.

57. Лусс, Л. В. Полиоксидоний® – современный препарат для эффективной иммуностропной терапии заболеваний, протекающих с дисфункциями иммунной системы / Л. В. Лусс // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 20. – С. 16–22.

58. Львов, Д. К. Информация Центра экологии и эпидемиологии гриппа института вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН об итогах эпидемического сезона 2009–2010 гг. по гриппу и ОРВИ (с 40-й недели 2009 г. по 22-ю неделю 2010 г.) в мире и России / Д. К. Львов, Е. И. Бурцева, В. В. Лаврищева // Вопросы вирусологии. – 2011. – № 1. – С. 44–49.

59. Львов, Д. К. Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А — дикие и домашние животные — человек; причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса гриппа А/Н5N1 / Д. К. Львов // ЖМЭИ. – 2006. – № 3. – С. 96–100.

60. Львов, Д. К. Экология вирусов // Медицинская вирусология : руководство / ред.: академик РАМН Д. К. Львов. – М. : МИА. – 2008. – С. 101–118.

61. Массовая вакцинация детей против гриппа снижает заболеваемость рядом болезней невакцинированных пожилых лиц во время гриппозной эпидемии / Ю. З. Гендон, А. Н. Каира, Г. А. Ельшина, Р. Р. Ахмадулина // Микробиология, эпидемиология и иммунология. – 2004. – № 5. – С. 62–67.

62. Маянский, А. Н. Вирус гриппа А: строение, экология, патология / А. Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1, № 6. – С. 6–17.

63. Медуницын, Н. В. Основы иммунопрофилактики инфекционных болезней : учебное пособие / Н. В. Медуницын, В. И. Покровский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.

64. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. – М., 2013. – 19 с.

65. Никифорова, А. Н. Безопасность и иммуногенность тривалентной инактивированной гриппозной вакцины с новым адъювантом : диссертация ... канд. био. наук : 03.02.02 / Никифорова Александра Николаевна. – Санкт-Петербург – 2015. – 116 с.

66. Никоноров, И. Ю. Протективные свойства новой гриппозной, инактивированной виросомальной вакцины : диссертация ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Никоноров Игорь Юрьевич. – Санкт-Петербург, 2013. – 133 с.

67. О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2013-2014 годов. Главного государственного санитарного врача Российской Федерации : постановление №39 от 26.07.2013 г.

68. О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2015-2016 годов. Главного государственного санитарного врача Российской Федерации [Электронный ресурс] : постановление от 20 августа 2015 г. № 39 – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_185428/ (дата обращения на 20.09.2018).

69. О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2016-2017 годов [Электронный ресурс] : постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 03 июня 2016 г. № 70. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_200238/ (дата обращения на 20.09.2018).

70. Об итогах пандемии гриппа А/Н1N1/09 в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2009-2010 гг. и прогнозе на эпидсезон 2010-2011 гг. Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [Электронный ресурс] : письмо от 13 апреля 2010 г. № 01/5578-10-32. – Режим доступа: <http://www.07.rospotrebnadzor.ru/content/195/8884/> (дата обращения на 20.09.2018).

71. Об итогах эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2010-2011 гг. Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека : письмо от 03 мая 2011 г. № 01/5190-1-32 // Менеджер здравоохранения. – 2011. – № 7. – С. 90.
72. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Минздрава России : приказ от 21.03.2014 г. № 125н
73. Онищенко, Г. Г. Эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа А(Н1N1), в Российской Федерации и в мире // Журнал микробиологии. – 2010. – № 1. – С. 3–9.
74. ОРВИ и грипп в эпидсезон 2009 года / Т. Ю. Кузьмина, Е. П. Тихонова, А. А. Упирова [и др.] // Материалы II Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням (М., 29-31 марта. 2010 г.) – М., 2010. – 416 с.
75. Отечественный препарат последнего поколения для профилактики гриппа / И. Ю. Никоноров, В. Л. Максакова, И. В. Фельдблюм, М. К. Ерофеева // Врач. – 2014. – № 3. – С. 1–6.
76. Оценка иммуногенной активности противогриппозной вакцины «Флюваксин» в сезон 2010–2011 гг. / Н. В. Грибкова, Н. П. Шмелева, Н. В. Сивец, А. М. Дашкевич // Медицинские новости. – 2011. – № 8. – С. 31–32.
77. Оценка реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности отечественной расщепленной гриппозной вакцины Грифор / И. В. Фельдблюм, А. В. Полушкина, К. А. Павроз [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – Т. 52, № 3. – С. 63–67.
78. Пандемия гриппа А/Н1N1/09 в мире и Российской Федерации в 2009–2010 гг. и прогноз на 2010–2011 гг. / Г. Г. Онищенко, Е. Б. Ежлова, Г. Ф. Лазикова [и др.] // Журнал микробиологии. – 2010. – № 6. – С. 12–17.
79. Повышение иммуногенности инактивированной вакцины из штамма вируса гриппа А/Калифорния/7/09 (Н1N1) при использовании в качестве адъюванта хитозана и анализ антигенной специфичности этого штамма вируса

гриппа / Ю. З. Гендон, С. Г. Маркушин, Ю. М. Васильев [и др.] // Журнал вирусологии. – 2012. – Т. 1. – С. 28–33.

80. Полушкина, А. В. Эпидемиологические особенности гриппа и ОРВИ в современных условиях и оценка эффективности специфической профилактики и изоляционно-ограничительных мероприятий : диссертация ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Полушкина Алина Валерьевна. – Пермь, 2012.

81. Предовращенный ущерб при вакцинации против гриппа 3- и 4-валентными вакцинами / С. М. Харит, А. В. Рудакова, А. Н. Усков [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 17–22

82. Профилактическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа пациентов из групп риска на территории Пермского края / И. В. Фельдблюм, М. Г. Меньшикова, Н. И. Маркович [и др.] // Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация (информационный бюллетень). – 2008. – Т. 54, №4. – С. 16–18.

83. Развитие эпидемии гриппа в сезоне 2011-2012 гг. на отдельных территориях России. Итоги деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ НИИ вирусологии им. Ивановского Минздравсоцразвития России / Д. К. Львов, Е. И. Бурцева, Л. В. Колобухина [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 15–20.

84. Развитие эпидемии гриппа на отдельных территориях России и в странах северного полушария в сезоне 2013-2014 гг / Д. К. Львов, Е. И. Бурцева, М. Ю. Щелканов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 11–16.

85. Распространение нового пандемического вируса гриппа А (H1N1)v в России / Д. К. Львов, Е. И. Бурцева, М. Ю. Щелканов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2010. – № 3. – С. 4–9.

86. Результаты изучения эффективности гриппозной инактивированной субъединичной вакцины Инфлювак / Т. А. Бектемиров, Г. А. Ельпина, М. А. Горбунов [и др.] // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 9. – С. 45–51.

87. Романенко, В. В. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в системе управления здоровьем детского населения субъекта Российской

Федерации : диссертация ... д-ра мед. наук. 14.01.08 / Романенко Виктор Васильевич. – Екатеринбург, 2012. – 313 с.

88. Романенко, В. В. Результаты клинического исследования профиля безопасности и эффективности гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины у детей от 6 мес до 2 лет / В. В. Романенко, А. В. Анкудинова, О. Ю. Аверьянов // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 48–52.

89. Салтыкова, Т. С. Заболеваемость гриппом и отсроченная смертность лиц старше 60 лет : диссертация ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Салтыкова Татьяна Сергеевна. – М., 2010. – 103 с.

90. Семенова, Л. В. Эпидемиологические особенности современного гриппа и совершенствование тактики вакцинации населения : диссертация ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Семенова, Лилия Васильевна. – Пермь, 2012. – 103 с.

91. Ситуация по гриппу в мире и эпидемиология в России в сезон 2016, 2017 годов / Л. С. Карпова, Ю. М. Пелих, К. А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 9–22.

92. Смородинцев, А. А. Грипп и его профилактика / А. А. Смородинцев. – М. : Медицина, 1984. – 384 с.

93. Совершенствование системы надзора за гриппом в Российской Федерации: основные результаты сигнального надзора за гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями / А. А. Сомнина, Е. А. Смородинцева, К. А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 92, № 1. – С. 7–15

94. Супотницкий, М. В. Пандемия «испанки» 1918–1920 гг. в контексте других гриппозных пандемий и «птичьего гриппа» // Медицинская картотека. – 2007. № 1. – С. 16–22.

95. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы / М. Ю. Щелканов, И. Т. Федякина, Е. С. Прошина [и др.] // Вестник РАМН. – 2011. – № 5. – С. 12–19.

96. Таточенко, В. К., Медицинский научно-практический портал «Лечащий врач», О ВАКЦИНАЦИИ против гриппа [Электронный ресурс] / В. К.

Таточенко. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2001/08/4528913/> (дата обращения на 07.09.2018).

97. Фельдблюм, И. В. Специфическая профилактика инфекционных заболеваний в медицинских организациях: проблемы и пути решения / И. В. Фельдблюм // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 40, № 5. – С. 31–35.

98. Фельдблюм, И. В. Иммунизация взрослых 16–60 лет отечественной противогриппозной вирусомальной вакциной УЛЬТРИКС / И. В. Фельдблюм, А. В. Полушкина, Н. Н. Воробьева // Врач. – 2014. – № 9. – С. 54–56.

99. Фельдблюм, И. В. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной гриппозной инактивированной расщепленной вакцины ФЛЮ-М при иммунизации взрослых в возрасте 18–60 лет / И. В. Фельдблюм, С. Д. Новгородова, Г. М. Игнатъев // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 98, № 1. – С. 20–24.

100. Хаитов, Р. М. Вакцины нового поколения и проблемы биобезопасности // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 70–75.

101. Характеристика вирусов гриппа выделенных в эпидемические сезоны 2013–2016 гг. В Санкт–Петербурге среди детей / П. А. Петрова, Н. И. Коновалова, Д. М. Даниленко [и др.] // Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение : научно–практическая конференция–биеннале (Санкт–Петербург, 27–28 октября 2016 г.). – Санкт–Петербург, 2016. – С. 23–24

102. Харит, С. М. Безопасность инактивированной полимер-субъединичной тривалентной гриппозной вакцины. Пострегистрационное наблюдение / С. М. Харит, Е. П. Начарова, Т. В. Черняева // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 30–34.

103. Хузаханов, Ф. В. Социологические аспекты профилактики гриппа среди населения крупного города / Ф. В. Хузаханов, М. Ф. Чахоян // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2014. – № 2 – С. 179–180

104. Чеботарева, Т. А. Профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций у детей высокого риска заболеваемости : диссертация ... д-ра. мед. наук : 14.01.08 / Чеботарева Татьяна Александровна. – М., 2012. – 266 с.

105. Чебыкина, А. В. Роль вакцинации против гриппа в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких / А. В. Чебыкина, М. П. Костинов // Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 4. – С. 3–5.

106. Чувиров, Д. Г. Изучение переносимости и клинической эффективности препарата Полиоксидоний у детей с повторными инфекциями дыхательных путей / Д. Г. Чувиров, М. Н. Ярцев // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии : материалы 4-го Конгресса (М., 29–31 мая 2001 г.). – М. : ВИНТИ. – 2001. – С. 307.

107. Чучалин, А. Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты) / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2010. – Прил. №1. – С. 3–8.

108. Щелканов, М. Ю. Эволюция высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) в экосистемах Северной Евразии : диссертация ... д-ра биол. наук : 03.02.02 / Щелканов Михаил Юрьевич. – М., 2010. – 488 с.

109. Эпидемиологическая значимость вакцинопрофилактики гриппа. Отечественная противогриппозная вакцина последнего поколения / Е. П. Селькова, Т. А. Гренкова, Н. В. Гудова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 4. – С. 43–51.

110. Эпидемиологические особенности эпидемии гриппа 2016 в Санкт-Петербурге / Л. С. Карпова, Н. М. Поповцева, Т. П. Столярова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 89, № 4. – С. 13–21.

111. Эпидемиологический анализ: учебно-методическое пособие для студентов медико-профилактического факультета и врачей-эпидемиологов / Под. Ред. А.В. Слободенюк. – Екатеринбург.: изд. УГМАЮ 2002. – 52 с.

112. Якимова, С. С. Рациональная фармакотерапия и профилактика гриппа // CONSILIUM MEDICUM [Электронный ресурс] / С. С. Якимова. – 2011. – Т. 13, № 11. – С. 28–32. – Режим доступа: www.consilium-medicum.com (дата обращения на 07.09.2018).

113. Яковлев, А. А. Теоретические аспекты эпидемиологической оценки пандемии гриппа А(H1N1) в 2009–2010 гг. / А. А. Яковлев, Н. И. Баранов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 10–17.

114. 1917 avian influenza virus sequences suggest that the 1918 pandemic virus did not acquire its hemagglutinin directly from birds / T. G. Fanning, R. D. Slemons, A. H. Reid [et al.] // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76, № 15. – P. 7860–7862.
115. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups / F. Zhu, H. Wang, H. Fang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2414–2423.
116. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database / J. Loughlin, N. Poullos, P. Napalkov, [et al.] // *Pharmacoeconomics* – 2003. – Vol. 21, № 4. – P. 273–283.
117. Aguilar J., Rodriguez E. Vaccine adjuvants revisited // *Vaccine.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3752–3762.
118. Andrews N. Age-specific effectiveness of an oil-in-water adjuvanted pandemic (H1N1) 2009 vaccine against confirmed infection in high risk groups in England // *J Infect Dis.* – 2011. – Vol. 203. – P. 32–39.
119. Antibody persistence and response to 2010-2011 trivalent influenza vaccine one year after a single dose of 2009 AS03-adjuvanted pandemic H1N1 vaccine in children / V. Glica, G. De Serres, M. E. Hamelin [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 30, № 1. – P. 35–41.
120. AS03(A)-Adjuvanted influenza A(H1N1) 2009 vaccine for adults up to 85 years of age / F. Roman, T. Vaman, F. Kafeja [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 51. – P. 668–677.
121. Avian influenza: the threat of the 21st century / C. R. De Andrade, C. C. Ibiapina, N. S. Champs [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2009. – Vol. 35, № 5. – P. 470–479.
122. Chitozanas a novel nasal system for vaccines / L. Illum, I. Jabbal-Gill, M. Hinchdiffe [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 81–96.
123. Comparison of the adverse events associated with MF59-adjuvanted and non-adjuvanted H1N1 vaccines in healthy young male Korean soldiers / S. M. Hwang, H. L. Kim, K. W. Min [et al.] // *Jpn J Infect Dis.* – 2012. – V. 65, № 3. – P. 193–197.
124. Design and synthesis of potent quillaja saponin vaccine adjuvants / M. M. Adams, P. Damani, N. R. Perl [et al.] // *Journal of the American Chemical Society.* – 2010. – Vol. 132, № 6. – P. 1939 – 1945.

125. Effect of influenza vaccination on excess deaths occurring during periods of high circulation of influenza: cohort study in elderly people / B G. Armstrong, P Mangtani, A. Fletcher [et al.] // *BMJ*. – 2004. – Vol. 329. – P. 660–663.

126. Effectiveness of inactivated influenza vaccines in preventing influenza-associated deaths and hospitalizations among Ontario residents aged ≥ 65 years: estimates with generalized linear models accounting for healthy vaccinee effects. / B. J. Ridenhour, M. A. Campitelli, J. C. Kwong [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e76318.

127. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly / J. Puig-Barbera, J. Diez-Domingo, A. B. Varea [et al.] // *Vaccine*. – 2007. – Vol. 25, № 42. – P. 7313–7321.

128. Effectiveness of the 2010–2011 seasonal influenza vaccine in preventing confirmed influenza hospitalizations in adults: A case–case comparison, case-control study / J. Puig-Barbera, J. Diez-Domingo, A. Arnedo-Pena [et al.] // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, № 39. – P. 5714–5720.

129. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age / J. Puig-Barbera, J. Diez-Domingo, S. Perez Hoyos [et al.] // *Vaccine*. 2004. – Vol. 23, № 3. – P. 283–289.

130. Efficacy of a Russian-backbone live attenuated influenza vaccine among children in Senegal: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / C. Victor John, D. C. Lewis Kristen, Diallo Aldiouma [at al.] // *Lancet Glob Health*. – 2016. – Vol. 4, № 12. – P. e955–e965.

131. Efficacy of trivalent influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza among young children in a randomized trial in Bangladesh / A. Melissa Rolfes, Doli Goswami, Amina Tahia Sharmeen [et al.] // *Vaccine* 2017. – Vol. 35, № 50. – P. 6967–6976.

132. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant / T. Vesikari, M. Pellegrini, A. Karvonen [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2009. – Vol. 28, № 7. – P. 563–571.

133. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods / W W. Thompson, E. Weintraub, P. Dhankhar [et al.] // *Influenza Other Respi Viruses*. – 2009. – № 3. – P. 37–49.

134. Estimation of the reproductive number of the Spanish flu epidemic in Geneva, Switzerland / G. Chowell, C. E. Ammon, N. W. Hengartner [et al.] // *Vaccine*. – 2006. – Vol. 24 (44-46). – P. 6747–6750.

135. European Scientific Working group on Influenza [Electronic resource]. – URL: <http://eswi.org/knowledge-center/the-right-steps-were-taken/> (дата обращения на 2.10.2018).

136. Evaluation of adjuvanted pandemic H1N1(2009) influenza vaccine after one and two doses in young children / D. W. Scheifele, B. J. Ward, M. Dionne [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2011. – Vol. 30, № 5. – P. 402 – 407.

137. Evidens of increase clinical protection of a MEF-59 adjuvant influenza vaccine compare to a non-adjuvanted vaccine among elderly residents of long-term care facilities in study / A. Job, G. Brianti, E. Zampura [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2005. – Vol. 133. – P. 687–93.

138. Extending the elderly and risk group programme of vaccination against seasonal Influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study / V. Baguelin, A. Camacho, S. Flasche [et al.] // *BMS Med*. – 2015. – Vol. 13. – P. 236.

139. Four-year follow up of the immunogenicity and safety of them pv-16/18as04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10–14years / F. Tino Schwarz, Li-Min Huang, Doris Maribel Rivera Medina [et al.] // *Journal of Adolescent Health*. – 2012. – Vol. 50, № 2. – P. 187 –194.

140. Griffin, M. Influenza vaccination: a 21st century dilemma / M. Griffin // *SD Med*. – 2013. – P. 110–118.

141. High-dose influenza vaccine favors acute plasmablast responses rather than long-term cellular responses / Jin Hyang Kim, H. Keipp Talbot, Margarita Mishina [at al.] // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34, № 38 – P. 4594–4601.

142. Hiradate Y. Development of screening method for intranasal influenza vaccine and adjuvant safety in preclinical study / Hiradate Y, Sasaki E, Momose H, [at al.] // *Biologicals* – 2018. Val. 55/ - P. 43-52.

143. Hofstater T. Hemagglutinin-flagellin vaccine promising new approaches to seasonal and pandemic influenza vaccines / T. Hofstater : In: Symposium “Seminar virus vaccines”. (30 April 2011).

144. Immune response to influenza vaccine in the elderly: association with nutritional and physical status / M. Sagawa, N. Kojimahara, N. Otsuka [et al.] // *Geriatr Gerontol Int.* – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 63–68.

145. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant: preliminary report of an observer blind, randomized trial / F. Roman, T. Vaman, B. Gerlach [et al.] // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28. – P. 1740–1745.

146. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients / N. K. C. Tong [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 6. – P. 2298–2303.

147. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in US Children 6–35 Months of Age During 2013–2014: Results From A Phase II Randomized Trial / Wang Long, Vijayalakshmi Chandrasekaran, B. Joseph Domachowske [et al.] // *J Pediatric Infect Dis Soc.* – 2016. – Vol. 5, №2. – P. 170–

148. Immunogenicity and safety of AS03-adjuvanted 2009 influenza A H1N1 vaccine in children 6–35 months / A. Carmona, F. Omenaca, J. Tejedor [et al.] // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28. – P. 5837–5844.

149. Immunostimulant activities of a lipophilic muramyl dipeptide derivative and of a desmuramyl peptidolipid analogue / M. A. Parant, F. M. Audibert, L. A. Chedid [et al.] // *Infect. Immun.* – 1980. – Vol. 27. – P. 826–830.

150. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children / M. A. O’Brien, T. M. Uyeki, D. K. Shay [et al.]. // *Pediatrics* 2004. – Vol. 113, №3. – P. 585–593.

151. Influenza mortality excess death in the elderly 1967 — 1982 / M. J. W. Sprenger [et al.] // *Epidem.Int.* – 1989. – Vol. 103. – P.633–641.

152. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children / T. Heikkinen, O. Ruuskanen, M. Wans [et al.] // *AJDC.* – 1991. – Vol. 45. – P. 56.

153. Kristin Mohn G.-I. Clinical expectations for better influenza virus vaccines-perspectives from the young investigators' point of view / G.-I. Kristin Mohn, Fan Zhou // *Vaccines*. – 2018. – Vol. 6, № 2.

154. Kristin Nichol, L. Cost effectiveness of influenza vaccination for healthy persons between ages 65 and 74 years / L. Kristin Nichol, Michael Goodman // *Vaccine*. – 2002. – Vol. 20 – P. S21–S24.

155. Lindblad, E. Aluminium compounds for use in vaccines / E. Lindblad // *Immunol. Cell. Biol.* – 2004. – Vol. 82. – P. 497–505.

156. Martin, J. T. Development of an adjuvant to enhance the immune response to influenza vaccine in the elderly / J. T. Martin // *Biologicals*. – 1997. – Vol. 25, № 2. – P. 209–213.

157. Megumi Hara Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: Population-based cohort study in Japan / Hara Megumi, Sakamoto Tatsuhiko, Tanaka Keitaro // *Vaccine* 2006. – Vol. 24. – P. 5546–5551.

158. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination / T. Vesikari, N. Groth, A. Karvonen [et al.] // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27, № 45. – P. 6291–6295.

159. Mogensen, T. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defense / T. Mogensen // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2009. – Vol. 22. – P.240–273.

160. Montastruc, J. Pandemics (H1N1)v influenza and reported case of narcolepsy / J. Montastruc, G. Durrieu, O.Rascal // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29, № 11. – doi: 10.1016/j.

161. Mortality due to influenza in the United States — an annualized regression approach using multiple-cause mortality data / J. Dushoff, J. B. Plotkin, C. Viboud [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1988. – Vol. 163, № 2. – P. 181–187.

162. Newmann, G. The first influenza pandemic of the new millennium / G. Newmann, Y. Kawaoka // *Influenza Respir. Virus*. – 2011. – Vol. 5. – P. 157–166.

163. Nichol, K. L. Vaccines for seasonal and pandemic influenza / K. L. Nichol, J. J. Treanor // *J Infect Dis*. – 2006. – Vol. 194. – P. S111–118. – (Suppl 2).

164. Nicola Fluzone® intra-dermal (Intanza®/Istivac® Intra-dermal): An updated overview / Luigi Bragazzi, Andrea Orsi, Filippo Ansaldi [et al.] // *Hum Vaccin Immunother* 2016. – Vol. 12, № 10. – P. 2616–2627.

165. Nogales, A. Reverse Genetics Approaches for the Development of Influenza Vaccines/ A. Nogales, L. Martínez-Sobrido // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 20.

166. Osterhaus, A. Towards universal influenza vaccines? / A. Osterhaus, R. Fouchier, G. Rimmelzwaan // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2011. – Vol. 366, № 1579. – P. 2766–2773.

167. Randomized comparison of the safety of Flublok ® versus licensed inactivated influenza vaccine in healthy, medically stable adults ≥ 50 years of age / R. Izikson, D. J. Leffell, S. A. Bock [et al.] // *Vaccine.* – 2015. – Vol. 33, № 48. – P. 6622–6628.

168. Rennels, M. B. Technical Report. Reduction of influenza burden at the children / M. B. Rennels, H. C. Meissner // *Pediatrics.* – 2002. – Vol. 110. – P. 80.

169. Rescue of influenza B virus from eight plasmids / E. Hoffman, K. Mahmood, C. Yang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 9. – P. 11411–11416.

170. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada / R. Gilca, G. De Serries, N. Boulianne [et al.] // *Influenza Respir. Virus.* – 2011. – Vol. 5. – P. 247–255.

171. Risk of convulsions in children after monovalent H1N1 (2009) and trivalent influenza vaccines: a database study / J. Stowe, N. Andrews, P. Bryan [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – 29, № 51. – P. 9467–9472.

172. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis / E. Miller, N. Andrews, L. Stellitano [et al.] // *BMJ.* – 2013. – Vol.346. – P.794.

173. Romagne, F. Current and future drugs targetting one class of innate immunity receptors: the TOLL-like receptors / F. Romagne // *Drug Discov. Today.* – 2007 – Vol. 12. – P. 80–87.

174. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled trial / X. Liang, H. Wang, J. Wang [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 56–66.

175. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virus influenza A/H1N1 vaccine in healthy children from 6 months to <18 years of age: a prospective, open-label, multicenter trial / C. Oh, J. Lee, J. Kang [et al.] // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 28. – P. 5857–5863.

176. Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months – 12 years: open label, randomized, parallel group, multicenter study / C. Waddington, W. Walker, C. Oeser [at al.] // *Br. Med. J.* – 2010. – Vol. 340. – P. 2649.

177. Safety of MF59 adjuvant / V. Schultze, V. D'Agosto, A. Wack [et al.] // *Vaccine*. – 2008. – Vol. 26, № 26. – P. 3209–3222.

178. Safety, efficacy, and immunogenicity of Flublok in the prevention of seasonal influenza in adults / M. M. Cox, R. Izikson, P. Post, L. Dunkle // *Therapeutic advances in vaccines*. – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 97–108.

179. Salk, J. Recent studies on immunization against poliomyelitis / J. Salk // *Pediatrics*. – 1955. – Vol. 12. – P.471–482.

180. Savard Ch., Laliberté-Gagné M., Babin C. et al. Improvement of the PapMV nanoparticle adjuvant property through an increase of its avidity for the antigen [influenza NP] // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, № 15. – P. 2535–2542

181. Seasonal influenza in adults and children — diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the IDSA / S. A. Harper, J. S. Bradley, J. A. Englund, [et al.] // *Clin. Infect Dis.* – 2009. – Vol. 48. – P.1003–1032.

182. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness (SIVE): an observational retrospective cohort study – exploitation of a unique community-based national-linked database to determine the effectiveness of the seasonal trivalent influenza vaccine / C .R. Simpson, N. Lone, K. Kavanagh [et al.] // *Health Services and Delivery Research*, Southampton (UK). – 2013. – Vol. 1, № 10. – P. – 22–23.

183. Singh, M. Recent advances in vaccine adjuvants / M. Singh // *Pharm. Res.* – 2002. – Vol. 19. — P. 715–728.
184. The effect of universal influenza immunization on vaccination rates in Ontario / J. Kwong, C. Sambell, H. Johansen [et al.] // *Health Rep.* – 2006. – Vol. 17, № 2. – P. 31–40.
185. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza / T. Reichert, N. Sugaya, D. Fedson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 889–896.
186. The vaccine adjuvant alum inhibits IL-12 by promoting PI3 kinase signaling while chitosan does not inhibit IL-12 and enhances Th1 and Th17 responses / A. Mori, E. Oleszycka, A. Sharp Fiona [et al.] // *European Journal of Immunology.* – 2012. – Vol. 42, № 10. – P. 2709 – 2719.
187. Trial of 2009 influenza A(H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine / T. Clark, M. Pareek, K. Hoschler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2424–2435.
188. Vaccine approaches conferring cross-protection against influenza viruses / V. Sai Vemula, E. Ekramy Sayedahmed, S. Suryaprakash [at al.] // *Expert Rev Vaccines* 2017. – Vol. 16, № 11. – P. 1141–1154.
189. Vaxjo: a web-based vaccine adjuvant database and its application for analysis of vaccine adjuvants and their uses in vaccine development / S. Sayers, G. Ulysse, Z. Xiang [et al.] // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2012. – <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/831486/> (дата обращения на 12.07.2018).
190. Webster, D. M. Corrigendum to Injectable nanomaterials for drug delivery: Carriers, targeting moieties, and therapeutics / D. M. Webster, P. Sundaram, M. E. Byrne // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2013. – Vol. 84, № 1. – P. 1–20.
191. WHO. Guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. – Publication date: 20 August. – 2009
192. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-2017 Northern hemisphere influenza season. – 2016. – P. 1–7.

193. Wood, J. M. New challenges for influenza vaccine development / J. M. Wood // The Third European influenza conference. – 2008. – P. 225.
194. www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/qa_fluzone.htm (дата обращения на 19 июля 2018 года).
195. Zarocostas, J. Who backs further probes into possible link between H1N1 and narcolepsy in children / J. Zarocostas // Br. Med. J. – 2011. – Vol. 342. – P. 909.
196. Zepp, F. Principles of vaccine design— Lessons from nature / F. Zepp // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 14 – C 24.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А (обязательное)

Заболеваемость гриппом и ОРВИ в разных возрастных группах в эпидемических сезонах 2010-2016 гг.

Таблица А.1 – Заболеваемость гриппом и ОРВИ в разных возрастных группах с 1 по 11 неделю в эпидемическом сезоне 2010-2011 гг.

2010-2011	02.01.20	09.01.20	16.01.20	23.01.20	30.01.20	06.02.20	13.02.20	20.02.20	27.02.20	06.03.20	13.03.20
	11- 08.01.20	11- 15.01.20	11- 22.01.20	11- 29.01.20	11- 05.02.20	11- 12.02.20	11- 19.02.20	11- 26.02.20	11- 05.03.20	11- 12.03.20	11- 19.03.20
	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ВСЕ ЖИТЕЛИ на 10 000	13,6	53,2	68,0	104,1	136,6	132,6	116,3	87,7	91,5	55,5	61,9
ЭП ВСЕ ЖИТЕЛИ	29,51	59,66	38,96	49,86	62,89	76,52	95,24	84,12	69,79	92,35	90,62
отклонение в %	45,9%	89,1%	174,6%	208,8%	217,2%	173,2%	122,2%	104,3%	131,2%	60,0%	68,3%
Взрослые 15 лет и старше на 10 000	4,59	24,30	27,57	37,97	53,06	63,56	61,85	47,10	48,06	26,84	28,67
ЭП Взрослые 15 лет и старше	15,85	14,24	22,56	24,77	27,14	34,32	45,63	59,04	62,83	61,58	44,08
отклонение в %	28,9%	170,6%	122,2%	153,3%	195,5%	185,2%	135,6%	79,8%	76,5%	43,6%	65,0%
Дети 0-2 лет на 10 000	130,5	362,0	366,3	425,1	521,8	514,8	459,7	359,5	396,4	263,4	331,8
ЭП Дети 0-2 лет	104,72	205,34	263,80	297,72	333,02	333,02	333,02	278,33	278,33	278,33	276,27
отклонение в %	124,6%	176,3%	138,8%	142,8%	156,7%	154,6%	138,0%	129,2%	142,4%	94,6%	120,1%
Дети 3-6 лет	72,78	237,63	326,69	510,08	669,02	618,09	506,53	377,27	384,53	264,01	310,28
ЭП Дети 3-6 лет	67,25	140,15	222,33	270,28	322,67	322,67	322,67	307,13	307,13	307,13	311,44
отклонение в %	108,2%	169,6%	146,9%	188,7%	207,3%	191,6%	157,0%	122,8%	125,2%	86,0%	99,6%
Дети 7-14 лет	21,6	106,3	206,5	418,5	529,1	391,6	291,9	211,8	228,3	136,7	142,0
ЭП Дети 7-14 лет	42,83	46,18	83,91	127,77	161,63	161,63	161,63	171,13	171,13	171,13	187,82
отклонение в %	50,4%	230,3%	246,1%	327,5%	327,4%	242,3%	180,6%	123,8%	133,4%	79,9%	75,6%

Таблица А.2 – Заболеваемость гриппом и ОРВИ в разных возрастных группах с 1 по 15 неделю в эпидемическом сезоне

2011-2012 гг.

2011-2012	02.01.	09.01.	16.01.	23.01.	30.01.	06.02.	13.02.	20.02.	27.02.	05.03.	12.03.	19.03.	26.03.	02.04.	09.04.
	2012- 08.01. 2012	2012- 15.01. 2012	2012- 22.01. 2012	2012- 29.01. 2012	2012- 05.02. 2012	2012- 12.02. 2012	2012- 19.02. 2012	2012- 26.02. 2012	2012- 04.03. 2012	2012- 11.03. 2012	2012- 18.03. 2012	2012- 25.03. 2012	2012- 01.04. 2012	2012- 08.04. 2012	2012- 15.04. 2012
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ВСЕ ЖИТЕЛИ	10,9	41,6	49,4	57,6	62,4	61,0	61,2	52,4	62,1	51,9	56,2	57,2	51,1	49,5	49,4
ЭП ВСЕ ЖИТЕЛИ	29,51	59,66	38,96	49,86	62,89	76,52	95,24	84,12	69,79	92,35	90,62	67,16	48,94	42,38	41,76
отклонение в %	36,8%	69,8%	126,7 %	115,6 %	99,2%	79,7%	64,2%	62,3%	89,0%	56,2%	62,0%	85,2%	104,4 %	116,8 %	118,4 %
Взрослые 15 лет и старше	3,21	18,6	22,2	24,5	27,2	26,8	27,2	21,5	25,3	19,9	22,3	23,0	21,1	20,1	18,8
ЭП Взрослые 15 лет и старше	15,85	14,24	22,56	24,77	27,14	34,32	45,63	59,04	62,83	61,58	44,08	40,48	25,63	21,66	19,36
отклонение в %	20,2%	130,9 %	98,5%	98,9%	100,1 %	78,0%	59,6%	36,5%	40,3%	32,2%	50,5%	56,8%	82,5%	92,6%	96,9%
Дети 0-2 лет	126,7	329,4	297,2	333,5	340,7	354,8	341,1	307,8	369,1	325,8	340,9	340,5	340,0	305,1	297,9
ЭП Дети 0-2 лет	104,72	205,34	263,80	297,72	333,02	333,02	333,02	278,33	278,33	278,33	276,27	317,76	311,44	292,40	286,16
отклонение в %	121,0 %	160,4 %	112,7 %	112,0 %	102,3 %	106,5 %	102,4 %	110,6 %	132,6 %	117,1 %	123,4 %	107,1 %	109,2 %	104,3 %	104,1 %
Дети 3-6 лет	56,7	191,7	239,4	287,6	314,9	297,3	310,0	282,1	324,0	297,3	308,9	335,2	325,1	307,0	294,7
ЭП Дети 3-6 лет	67,25	140,15	222,33	270,28	322,67	322,67	322,67	307,13	307,13	307,13	311,44	336,12	295,97	321,5	307,07
отклонение в %	84,3%	136,8 %	107,7 %	106,4 %	97,6%	92,1%	96,1%	91,8%	105,5 %	96,8%	99,2%	99,7%	109,8 %	95,5%	96,0%
Дети 7-14 лет	14,5	73,3	122,9	160,9	174,3	163,9	161,1	140,2	172,3	135,1	150,7	141,7	88,0	106,1	129,8
ЭП Дети 7-14 лет	42,83	46,18	83,91	127,77	161,63	161,63	161,63	171,13	171,13	171,13	187,82	166,91	83,97	80,89	97,08
отклонение в %	33,8%	158,6 %	146,5 %	125,9 %	107,9 %	101,4 %	99,7%	81,9%	100,7 %	79,0%	80,2%	84,9%	104,8 %	131,2 %	133,7 %

Таблица А.3 – Заболеваемость гриппом и ОРВИ в разных возрастных группах с 1 по 16 неделю в эпидемическом сезоне

2012–2013 гг.

2012-2013	02.01. 2013- 08.01. 2013	09.01. 2013- 15.01. 2013	16.01. 2013- 22.01. 2013	23.01. 2013- 29.01. 2013	30.01. 2013- 05.02. 2013	06.02. 2013- 12.02. 2013	13.02. 2013- 19.02. 2013	20.02. 2013- 26.02. 2013	27.02. 2013- 05.03. 2013	06.03. 2013- 12.03. 2013	13.03. 2013- 19.03. 2013	20.03. 2013- 26.03. 2013	27.03. 2013- 02.04. 2013	03.04. 2013- 09.04. 2013	10.04. 2013- 16.04. 2013	17.04. 2013- 23.04. 2013
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ВСЕ ЖИТЕЛИ на 10 000	20,4	63,8	75,2	95,7	112,9	113,9	99,1	91,1	88,5	74,7	81,3	69,4	60,9	57,1	53,4	52,1
ЭП ВСЕ ЖИТЕЛИ	29,51	59,66	38,96	49,86	62,89	76,52	95,24	84,12	69,79	92,35	90,62	67,16	48,94	42,38	41,76	39,70
отклонение в %	69,1%	106,9%	192,9%	192,0%	179,5%	148,8%	104,1%	108,3%	126,8%	80,8%	89,7%	103,3%	124,4%	134,7%	127,9%	131,2%
Взрослые 15 лет и старше на 10 000	7,75	32,95	37,21	46,14	56,28	56,63	45,71	41,29	38,64	30,14	31,34	26,52	23,42	21,55	20,02	18,27
ЭП Взрослые 15 лет и старше	15,85	14,24	22,56	24,77	27,14	34,32	45,63	59,04	62,83	61,58	44,08	40,48	25,63	21,66	19,36	17,8
отклонение в %	48,9%	231,4%	165,0%	186,3%	207,4%	165,0%	100,2%	69,9%	61,5%	48,9%	71,1%	65,5%	91,4%	99,5%	103,4%	102,6%
Дети 0-2 лет на 10 000	187,5	426,2	413,9	475,5	506,2	524,9	481,5	455,5	457,2	428,9	474,4	431,5	412,3	364,1	333,1	329,0
ЭП Дети 0-2 лет	104,72	205,34	263,80	297,72	333,02	333,02	333,02	278,33	278,33	278,33	276,27	317,76	311,44	292,40	286,16	277,08
отклонение в %	179,1%	207,5%	156,9%	159,7%	152,0%	157,6%	144,6%	163,7%	164,3%	154,1%	171,7%	135,8%	132,4%	124,5%	116,4%	118,7%
Дети 3-6 лет	102,5	285,3	350,6	449,6	488,2	494,7	450,6	429,9	419,3	375,6	432,1	404,2	369,3	328,8	294,6	290,2
ЭП Дети 3-6 лет	67,25	140,15	222,33	270,28	322,67	322,67	322,67	307,13	307,13	307,13	311,44	336,12	295,97	321,5	307,07	296,44
отклонение в %	152,5%	203,6%	157,7%	166,3%	151,3%	153,3%	139,6%	140,0%	136,5%	122,3%	138,7%	120,2%	124,8%	102,3%	95,9%	97,9%
Дети 7-14 лет	28,8	93,0	160,4	240,6	314,5	310,4	285,4	254,3	255,4	208,3	225,8	161,0	115,3	133,7	138,1	144,1
ЭП Дети 7-14 лет	42,83	46,18	83,91	127,77	161,63	161,63	161,63	171,13	171,13	171,13	187,82	166,91	83,97	80,89	97,08	114,59
отклонение в %	67,3%	201,4%	191,1%	188,3%	194,5%	192,0%	176,6%	148,6%	149,2%	121,7%	120,2%	96,4%	137,3%	165,2%	142,2%	125,7%

Таблица А.4 – Заболеваемость гриппом и ОРВИ в разных возрастных группах с 1 по 16 неделю в эпидемическом сезоне
2013–2014 гг.

2013-2014	02.01. 2014- 08.01. 2014	09.01. 2014- 15.01. 2014	16.01. 2014- 22.01. 2014	23.01. 2014- 29.01. 2014	30.01. 2014- 05.02. 2014	06.02. 2014- 12.02. 2014	13.02. 2014- 19.02. 2014	20.02. 2014- 26.02. 2014	27.02. 2014- 05.03. 2014	06.03. 2014- 12.03. 2014	13.03. 2014- 19.03. 2014	20.03. 2014- 26.03. 2014	27.03. 2014- 02.04. 2014	03.04. 2014- 09.04. 2014	10.04. 2014- 16.04. 2014	17.04. 2014- 23.04. 2014
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ВСЕ ЖИТЕЛИ на 10 000	10,9	38,8	41,3	47,0	46,2	51,4	60,0	67,7	74,0	67,5	72,1	60,7	56,3	54,7	55,2	54,2
ЭП ВСЕ ЖИТЕЛИ	29,51	59,66	38,96	49,86	62,89	76,52	95,24	84,12	69,79	92,35	90,62	67,16	48,94	42,38	41,76	39,70
отклонение в %	37,0%	65,0%	105,9 %	94,2%	73,5%	67,2%	63,0%	80,4%	106,0 %	73,1%	79,5%	90,3%	115,1 %	129,0 %	132,1 %	136,5 %
Взрослые 15 лет и старше на 10 000	4,18	15,6	15,3	17,3	18,2	18,9	21,1	23,9	26,1	23,7	26,1	24,0	22,4	20,9	20,3	19,5
ЭП Взрослые 15 лет и старше	15,85	14,24	22,56	24,77	27,14	34,32	45,63	59,04	62,83	61,58	44,08	40,48	25,63	21,66	19,36	17,8
отклонение в %	26,4%	109,6 %	67,8%	69,6%	67,1%	55,1%	46,2%	40,5%	41,5%	38,5%	59,3%	59,3%	87,3%	96,6%	104,9 %	109,5 %
Дети 0-2 лет на 10 000	97,4	285,2	263,2	280,5	276,4	293,3	354,0	378,8	423,1	402,7	426,4	384,1	372,4	319,6	298,6	303,3
ЭП Дети 0-2 лет	104,72	205,34	263,80	297,72	333,02	333,02	333,02	278,33	278,33	278,33	276,27	317,76	311,44	292,40	286,16	277,08
отклонение в %	93,0%	138,9 %	99,8%	94,2%	83,0%	88,1%	106,3 %	136,1 %	152,0 %	144,7 %	154,3 %	120,9 %	119,6 %	109,3 %	104,3 %	109,5 %
Дети 3-6 лет	53,5	185,6	216,4	258,0	243,1	276,7	331,1	380,5	402,4	373,4	404,8	359,1	335,2	318,1	300,5	283,5
ЭП Дети 3-6 лет	67,25	140,15	222,33	270,28	322,67	322,67	322,67	307,13	307,13	307,13	311,44	336,12	295,97	321,5	307,07	296,44
отклонение в %	79,5%	132,4 %	97,3%	95,5%	75,3%	85,7%	102,6 %	123,9 %	131,0 %	121,6 %	130,0 %	106,8 %	113,2 %	98,9%	97,9%	95,6%
Дети 7-14 лет	13,9	73,4	99,5	117,2	108,9	137,6	161,0	185,4	207,0	178,1	179,7	107,2	90,2	120,2	153,5	157,7
ЭП Дети 7-14 лет	42,83	46,18	83,91	127,77	161,63	161,63	161,63	171,13	171,13	171,13	187,82	166,91	83,97	80,89	97,08	114,59
отклонение в %	32,3%	158,9 %	118,6 %	91,7%	67,4%	85,1%	99,6%	108,3 %	120,9 %	104,0 %	95,7%	64,2%	107,4 %	148,5 %	158,1 %	137,6 %

Таблица А.5 – Заболеваемость гриппом и ОРВИ в разных возрастных группах с 1 по 16 неделю в эпидемическом сезоне
2014–2015 гг.

2014-2015	02.01. 2015- 08.01. 2015	09.01. 2015- 15.01. 2015	16.01. 2015- 22.01. 2015	23.01. 2015- 29.01. 2015	30.01. 2015- 05.02. 2015	06.02. 2015- 12.02. 2015	13.02. 2015- 19.02. 2015	20.02. 2015- 26.02. 2015	27.02. 2015- 05.03. 2015	06.03. 2015- 12.03. 2015	13.03. 2015- 19.03. 2015	20.03. 2015- 26.03. 2015	27.03. 2015- 02.04. 2015	03.04. 2015- 09.04. 2015	10.04. 2015- 16.04. 2015	17.04. 2015- 23.04. 2015
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ВСЕ ЖИТЕЛИ	14,3	40,5	48,6	66,7	94,9	125,0	135,8	101,6	89,5	69,8	68,1	56,1	54,8	54,3	53,9	49,4
ЭП ВСЕ ЖИТЕЛИ	29,51	59,66	38,96	49,86	62,89	76,52	95,24	84,12	69,79	92,35	90,62	67,16	48,94	42,38	41,76	39,70
отклонение в %	48,4%	67,9%	124,8 %	133,7 %	150,9 %	163,3 %	142,6 %	120,8 %	128,3 %	75,5%	75,2%	83,5%	112,0 %	128,0 %	129,0 %	124,5 %
Взрослые 15 лет и старше (показатель на 10 000)	4,54	17,4	18,6	24,0	36,1	53,3	65,6	51,1	43,3	29,5	27,9	22,3	20,6	18,7	17,9	16,4
ЭП Взрослые 15 лет и старше	15,85	14,24	22,56	24,77	27,14	34,32	45,63	59,04	62,83	61,58	44,08	40,48	25,63	21,66	19,36	17,8
отклонение в %	28,7%	121,9 %	82,3%	96,8%	132,9 %	155,3 %	143,8 %	86,6%	68,9%	47,9%	63,2%	55,0%	80,3%	86,3%	92,5%	92,4%
Дети 0-2 лет	133,9	270,7	271,0	314,2	356,5	435,4	488,6	406,9	380,5	329,6	347,2	342,8	362,4	342,4	332,1	320,8
ЭП Дети 0-2 лет	104,72	205,34	263,80	297,72	333,02	333,02	333,02	278,33	278,33	278,33	276,27	317,76	311,44	292,40	286,16	277,08
отклонение в %	127,8 %	131,8 %	102,7 %	105,5 %	107,0 %	130,7 %	146,7 %	146,2 %	136,7 %	118,4 %	125,7 %	107,9 %	116,4 %	117,1 %	116,1 %	115,8 %
Дети 3-6 лет	67,4	170,9	226,6	324,8	412,9	525,9	572,8	438,2	383,2	333,5	348,9	322,7	315,5	303,4	293,1	256,1
ЭП Дети 3-6 лет	67,25	140,15	222,33	270,28	322,67	322,67	322,67	307,13	307,13	307,13	311,44	336,12	295,97	321,5	307,07	296,44
отклонение в %	100,2 %	121,9 %	101,9 %	120,2 %	128,0 %	163,0 %	177,5 %	142,7 %	124,8 %	108,6 %	112,0 %	96,0%	106,6 %	94,4%	95,4%	86,4%
Дети 7-14 лет	22,6	83,6	136,2	220,8	367,7	453,9	408,3	259,6	237,6	190,0	168,8	96,3	93,5	122,4	136,9	125,4
ЭП Дети 7-14 лет	42,83	46,18	83,91	127,77	161,63	161,63	161,63	171,13	171,13	171,13	187,82	166,91	83,97	80,89	97,08	114,59
отклонение в %	52,7%	181,1 %	162,3 %	172,8 %	227,5 %	280,8 %	252,6 %	151,7 %	138,8 %	111,0 %	89,9%	57,7%	111,4 %	151,4 %	141,0 %	109,5 %

Таблица А.6 – Заболеваемость гриппом и ОРВИ в разных возрастных группах с 1 по 6 неделю в эпидемическом сезоне

2015–2016 гг.

2015-2016	02.01.2016- 08.01.2016	09.01.2016- 15.01.2016	16.01.2016- 22.01.2016	23.01.2016- 29.01.2016	30.01.2016- 05.02.2016	06.02.2016- 12.02.2016
	1	2	3	4	5	6
ВСЕ ЖИТЕЛИ	19,2	55,9	82,3	150,3	145,1	94,8
ЭП ВСЕ ЖИТЕЛИ	29,51	59,66	38,96	49,86	62,89	76,52
отклонение в %	65,0%	93,7%	211,2%	301,4%	230,8%	123,9%
Взрослые 15 лет и старше (показатель на 10 000)	5,63	23,0	33,9	73,4	85,4	58,2
ЭП Взрослые 15 лет и старше	15,85	14,24	22,56	24,77	27,14	34,32
отклонение в %	35,5%	161,8%	150,1%	296,2%	314,8%	169,6%
Дети 0-2 лет	173,7	354,8	394,2	593,5	532,2	387,7
ЭП Дети 0-2 лет	104,72	205,34	263,80	297,72	333,02	333,02
отклонение в %	165,9%	172,8%	149,4%	199,4%	159,8%	116,4%
Дети 3-6 лет	96,6	245,8	399,0	637,9	518,5	327,5
ЭП Дети 3-6 лет	67,25	140,15	222,33	270,28	322,67	322,67
отклонение в %	143,6%	175,4%	179,5%	236,0%	160,7%	101,5%
Дети 7-14 лет	25,7	106,6	195,0	363,3	293,2	157,1
ЭП Дети 7-14 лет	42,83	46,18	83,91	127,77	161,63	161,63
отклонение в %	60,1%	230,8%	232,4%	284,3%	181,4%	97,2%

Приложение Б
(обязательное)

**Охват прививками от гриппа разных социально-возрастных групп населения Свердловской области в
эпидемические сезоны 2010–2016 гг.**

Таблица Б.1 – Охват прививками от гриппа разных социально-возрастных групп населения Свердловской области в
эпидемические сезоны 2010-2016 гг.*

Контингенты	численность	кол-во привитых	охват	кол-во непривитых
Дети 0-2 года* 3 эпидемических сезона	123 692,7	58 551,7	47,3%	65 141,0
Дети 3-6 лет	166 638,5	113 520,8	68,1%	53 117,7
Дети закрытых учр-ний (приюты, д\дома, д\ребенка)	6 052,7	5 392,2	89,1%	660,5
Дети 7-14 лет	371 012,3	330 159,5	89,0%	40 852,8
Всего "Дети"	719 179,7	507 301,0	70,5%	211 878,7
Медицинские работники	80 838,5	72 628,2	89,8%	8 210,3
Работники образовательных учреждений	115 410,3	104 272,5	90,3%	11 137,8
Работники транспорта	27 160,2	24 384,8	89,8%	2 775,3
Работники коммунальной сферы	35 032,3	29 783,2	85,0%	5 249,2
студенты ВУЗов, СУЗов* 4 эпидемических сезона	116 715,8	102 237,0	87,6%	14 478,8
Работники птицеводческих хозяйств	12 132,0	6 462,0	53,3%	5 670,0
Работники торговли, общепита	94 421,8	74 833,3	79,3%	19 588,5
Работники промышленных предприятий 3 эпидемических сезона*	410 369,0	155 955,0	38,0%	254 414,0
Прочие взрослые	2 014 300,3	326 356,5	16,2%	1 687 943,8
Пенсионеры	730 986,2	347 316,0	47,5%	383 670,2
Всего Взрослые 15 лет и старше	3 361 054,5	1 102 712,8	32,8%	2 258 341,7
Итого по Свердловской области	3 874 137,0	1 480 144,0	38,2%	2 393 993,0

Приложение В
(обязательное)

Результаты исследования сывороток детей от шести месяцев до двух лет, привитых вакциной Гриппол® плюс

Таблица В.1 – Результаты исследования сывороток детей, привитых Гриппол® плюс, взятых до вакцинации и через 21–28 день после 1-ой вакцинации с диагностикумом к штамму вируса гриппа A/California/7/2009 (H1N1)-подобный

Группы наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток	Вакцина Гриппол® плюс, объем	Количество парных сывороток	Из них с 4-х кратным приростом титров антител (Норма $\geq 40\%$)		СГТА		Кратность нарастания титров антител (Норма $\geq 2,5$)	Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (Норма $\geq 70\%$)	
			Абс.	%	До вакцинации	После вакцинации		Абс.	%
Серонегативная группа (титры до 1:20)	0,25 мл	41	28	68,3	6,7 (5,9 – 7,6)	30,5*** (21,1 – 44,1)	4,6*	22	53,7
	0,5 мл	27	16	59,3	6,6 (5,5 – 8,0)	20,5*** (13,4 – 31,5)	3,1	12	44,4
Серопозитивная группа (титры 1:40 и выше)	0,25 мл	20	7	35,0	80,0 (57,3 – 111,6)	125,5 (55,4 – 284,3)	1,6	16	80,0
	0,5 мл	23	4	17,4	95,9 (67,4 – 136,4)	61,0 (24,7 – 150,5)	0,6	14	60,9
Все	0,25 мл	61	35	57,4	15,1 (10,8 – 20,9)	48,5*** (32,8 – 71,7)	3,2*	38	62,3
	0,5 мл	50	20	40,0	22,7 (14,8 – 34,6)	33,9 (20,9 – 54,8)	1,5	26	52,0

* - $p=0,015$, значимые отличия по сравнению с группой привитых по 0,5 мл

*** - $p<0,001$ – при сравнении с исходным показателем (до вакцинации)

Таблица В.2 – Результаты исследования сывороток детей, привитых Гриппол® плюс, взятых до вакцинации и через 21–28 день после 1-ой вакцинации с диагностикумом к штамму вируса гриппа А/Perth/16/2009 (H3N2)-подобный

Группы наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток	Вакцина Гриппол® плюс, объем	Количество парных сывороток	Из них с 4-х кратным приростом титров антител (Норма $\geq 40\%$)		СГТА		Кратность нарастания титров антител (Норма $\geq 2,5$)	Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (Норма $\geq 70\%$)	
			Абс.	%	До вакцинации	После вакцинации		Абс.	%
Серонегативная группа (титры до 1:20)	0,25 мл	60	20	33,3	5,7 (5,2 – 6,3)	12,5*** (9,4 – 16,5)	2,2	12	20
	0,5 мл	41	15	36,6	5,8 (5,2 – 6,5)	12,7*** (9,5 – 17,0)	2,2	8	19,5
Серопозитивная группа (титры 1:40 и выше)	0,25 мл	1	0	0	80,0	40,0	0,5	1	100
	0,5 мл	9	0	0	54,4 (36,9 – 60,2)	17,1** (8,6 – 34,3)	0,3	9	100
Все	0,25 мл	61	20	32,8	5,9 (5,2 – 6,7)	12,7*** (9,6 – 16,8)	2,1	13	21,3
	0,5 мл	50	15	30,0	8,7 (6,6 – 11,4)	13,4* (10,3 – 17,4)	1,5	17	34,0

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ – при сравнении с исходным показателем (до вакцинации)

Таблица В.3 – Результаты исследования сывороток детей, привитых Гриппол® плюс, взятых до вакцинации и через 21–28 день после 1-ой вакцинации с диагностикумом к штамму вируса гриппа В/Brisbane/60/2008-подобный

Группы наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток	Вакцина Гриппол® плюс, объем	Количество парных сывороток	Из них с 4-х кратным приростом титров антител (Норма $\geq 40\%$)		СГТА		Кратность нарастания титров антител (Норма $\geq 2,5$)	Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (Норма $\geq 70\%$)	
			Абс.	%	До вакцинации	После вакцинации		Абс.	%
Серонегативная группа (титры до 1:20)	0,25 мл	56	10	17,9	6,3 (5,6 – 7,2)	11,2*** (7,4 – 16,9)	1,8	9	16,1
	0,5 мл	40	7	17,5	6,4 (5,5 – 7,4)	9,2* (6,3 – 13,4)	1,4	5	12,5
Серопозитивная группа (титры 1:40 и выше)	0,25 мл	5	1	20,0	139,3 (16,3 – 1188,7)	80,0 (4,3 – 1484,0)	0,6	4	80,0
	0,5 мл	10	2	20,0	113,1 (44,1 – 290,4)	34,8 (5,6 – 215,7)	0,3	4	40,0
Все	0,25 мл	61	11	18,0	8,2 (6,2 – 10,7)	13,1** (8,5 – 20,3)	1,6	12	19,7
	0,5 мл	50	9	18,0	11,3 (7,7 – 16,7)	12,0 (7,6 – 18,9)	1,1	9	18,0

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ – при сравнении с исходным показателем (до вакцинации)

Таблица В.4 – Результаты исследования сывороток детей, привитых Гриппол® плюс, взятых до вакцинации и через 21–28 день после 2-ой вакцинации с диагностикумом к штамму вируса гриппа A/California/7/2009 (H1N1)-подобный

Группы наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток	Вакцина Гриппол® плюс, объем	Количество парных сывороток	Из них с 4-х кратным приростом титров антител (Норма $\geq 40\%$)		СГТА		Кратность нарастания титров антител (Норма $\geq 2,5$)	Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (Норма $\geq 70\%$)	
			Абс.	%	До вакцинации	После вакцинации		Абс.	%
Серонегативная группа (титры до 1:20)	0,25 мл	40	36	90,0 \pm 4,8	6,7 (5,9-7,7)	65,0*** (48,2-87,5)	9,7	36	90,0 \pm 4,8
	0,5 мл	27	24	88,9 \pm 6,0	6,6 (5,5-8,0)	68,6** (39,5-118,9)	10,3	23	85,2 \pm 6,8
Серопозитивная группа (титры 1:40 и выше)	0,25 мл	19	7	36,8 \pm 11,4	77,1 (54,7-108,7)	111,1* (48,5-254,5)	1,4		
	0,5 мл	22	5	22,7 \pm 9,1	99,7 (69,6-142,9)	90,7 (46,5-177,1)	0,9		
Все	0,25 мл	59	43	72,9 \pm 5,8	14,7 (10,6-20,5)	77,1*** (55,7-107,0)	5,2	52	88,1 \pm 4,2
	0,5 мл	49	29	59,2 \pm 7,1	22,4 (14,5-34,5)	77,8*** (51,5-117,5)	3,5	42	85,7 \pm 5,1

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ – при сравнении с исходным показателем (до вакцинации)

Таблица В.5 – Результаты исследования сывороток детей, привитых Гриппол® плюс, взятых до вакцинации и через 21–28 день после 2-ой вакцинации диагностикумом к штамму вируса гриппа А/Perth/16/2009 (H3N2)-подобный

Группы наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток	Вакцина Гриппол® плюс, объем	Количество парных сывороток	Из них с 4-х кратным приростом титров антител (Норма $\geq 40\%$)		СГТА		Кратность нарастания титров антител (Норма $\geq 2,5$)	Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (Норма $\geq 70\%$)	
			Абс.	%	До вакцинации	После вакцинации		Абс.	%
Серонегативная группа (титры до 1:20)	0,25 мл	58	51	87,9 \pm 4,3	5,7 (5,2-6,3)	44,0*** (33,5-57,8)	7,7	41	70,7 \pm 60,0
	0,5 мл	40	34	85,0 \pm 5,7	5,7 (5,1-6,4)	55,6*** (37,3-82,8)	9,7	30	75,0 \pm 6,9
Серопозитивная группа (титры 1:40 и выше)	0,25 мл	1	0	0	80,0	40,0	0,5		
	0,5 мл	9	1	11,1 \pm 11,1	54,4 (36,9-80,2)	23,3 (8,7-62,7)	0,4		
Все	0,25 мл	59	51	86,4 \pm 4,5*	6,0 (5,2-6,8)	43,9*** (33,6-57,4)	7,4*	42	71,2 \pm 5,9
	0,5 мл	49	35	71,4 \pm 6,5	8,7 (6,6-11,4)	47,4*** (32,8-68,6)	5,5	35	71,4 \pm 6,5

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ – при сравнении с исходным показателем (до вакцинации)

Таблица В.6 – Результаты исследования сывороток детей, привитых Гриппол® плюс, взятых до вакцинации и через 21–28 день после 2-ой вакцинации диагностикумом к штамму вируса гриппа В/Brisbane/60/2008-подобный

Группы наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток	Вакцина Гриппол® плюс, объем	Количество парных сывороток	Из них с 4-х кратным приростом титров антител (Норма $\geq 40\%$)		СГТА		Кратность нарастания титров антител (Норма $\geq 2,5$)	Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (Норма $\geq 70\%$)	
			Абс.	%	До вакцинации	После вакцинации		Абс.	%
Серонегативная группа (титры до 1:20)	0,25 мл	55	45	81,8 \pm 5,2	6,3 (5,5-7,0)	41,5*** (28,7-60,1)	6,7	39	70,9 \pm 6,2
	0,5 мл	39	29	74,4 \pm 7,1	6,4 (5,5-7,5)	27,5*** (18,9-40,1)	4,2	23	59,0 \pm 8,0
Серопозитивная группа (титры 1:40 и выше)	0,25 мл	4	1	25,0 \pm 25,0	190,3 (10,5-3457,6)	190,3 (10,5-3457,6)	1,0		
	0,5 мл	10	1	10,0 \pm 10,0	113,1 (44,1-290,4)	49,2 (16,4-147,6)	0,4		
Все	0,25 мл	59	46	78,0* \pm 5,4	7,8 (5,9-10,3)	46,1*** (31,7-66,9)	5,9*	43	72,9 \pm 5,8
	0,5 мл	49	30	61,2 \pm 7,0	11,5 (7,8-17,1)	31,0*** (21,7-44,4)	2,7	30	61,2 \pm 7,0

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ – при сравнении с исходным показателем (до вакцинации)

Приложение Г
(обязательное)

**Частота развития общих и местных реакций лиц 60 лет и старше,
привитых вакциной Гриппол® плюс в группах 2 и 3**

Таблица Г.1 – Частота развития общих и местных реакций на 0–5 день после вакцинации лиц 60 лет и старше вакциной Гриппол® плюс в группах 2 и 3

Регистрируемая реакция	День 0		День 1		День 2		День 3		День 4		День 5		p*
	Группа 2	Группа 3	Группа 2	Группа 3	Группа 2	Группа 3	Группа 2	Группа 3	Группа 2	Группа 3	Группа 2	Группа 3	
Повышенная температура (≥37,0°C)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (2,1%)	4 (1,7%)	6 (2,5%)	3 (1,3%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,883
Недомогание	9 (3,7%)	10 (4,2%)	27 (11,2%)	27 (11,3%)	19 (7,9%)	23 (9,6%)	15 (6,2%)	10 (4,2%)	8 (3,3%)	3 (1,3%)	6 (2,5%)	3 (1,3%)	0,319
Головная боль	10 (4,2%)	9 (3,8%)	32 (13,3%)	24 (10,0%)	21 (8,7%)	21 (8,8%)	14 (5,8%)	14 (5,9%)	10 (4,2%)	9 (3,8%)	7 (2,9%)	8 (3,4%)	0,450
Нарушение сна	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	4 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,461
Нарушение аппетита	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0,885
Тошнота	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Рвота	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Боли в животе	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Насморк	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)	3 (1,2%)	3 (1,3%)	2 (0,8%)	3 (1,3%)	1 (0,4)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,998
Боль в месте инъекции	8 (3,3%)	6 (2,5%)	18 (7,5%)	15 (6,3%)	12 (5,0%)	12 (5,0%)	8 (3,3%)	9 (3,8%)	2 (0,8%)	4 (1,7%)	0 (0,0%)	3 (1,3%)	0,230
Покраснение	8 (3,3%)	4 (1,7%)	14 (5,8%)	9 (3,8%)	15 (6,2%)	7 (2,9%)	10 (4,2%)	2 (0,8%)	7 (2,9%)	2 (0,8%)	4 (1,7%)	1 (0,4%)	0,698
Припухлость	5 (2,1%)	0 (0,0%)	9 (3,7%)	5 (2,1%)	8 (3,3%)	3 (1,3%)	4 (1,7%)	2 (0,8%)	4 (1,7%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0,086
Увеличение регионарных лимфоузлов	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Зуд	6 (2,5%)	10 (4,2%)	11 (4,6%)	10 (4,2%)	10 (4,2%)	8 (3,4%)	9 (3,7%)	5 (2,1%)	6 (2,5%)	3 (1,3%)	7 (2,9%)	2 (0,8%)	0,144
Симптомы основного заболевания	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	0,483

Примечание: * - приведено значение p для оценки значимости фактора «исследуемый препарат» (1 – для азоксимера бромида, 0 – для Плацебо) при возникновении той или иной реакции, полученное с помощью построения GLM.

Приложение Д
(обязательное)

Описательная статистика жизненно важных показателей лиц 60 лет и старше

Таблица Д.1 – Описательная статистика жизненно важных показателей лиц 60 лет и старше в группе 1
(Невакцинированные)

Визит	Параметр	сАД, мм рт.ст.	дАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	t тела, °С	ЧД, дых/мин
День 0	N	157	157	157	157	157
	M	133,2	81,8	70,7	36,4	16,4
	SD	10,6	7,6	5,3	0,2	1,4
	95% ДИ	(131,5,134,9)	(80,6,83,0)	(69,9,71,6)	(36,4,36,5)	(16,2,16,7)
	Min	110	65	60	36,0	14
	Max	170	100	88	36,9	21
	Me	130	80	70	36,4	16
	IQR	15	6	6	0,4	1
6 мес.	N	239	239	239	239	239
	M	130,4	79,6	71,4	36,4	16,2
	SD	8,5	6,9	5,5	0,2	0,9
	95% ДИ	(129,3,131,5)	(78,7,80,5)	(70,7,72,1)	(36,4,36,5)	(16,1,16,3)
	Min	100	60	60	36,0	14
	Max	150	100	90	37,5	19
	Me	130	80	72	36,5	16
	IQR	15	10	8	0,3	0
	P*	0,098	0,0269	0,987	0,224	<0,0001

Примечание: * - сравнение относительно 0 дня с помощью критерия Уилкоксона.

Таблица Д.2 – Описательная статистика жизненно важных показателей лиц 60 лет и старше в группе 2 (Гриппол® + Азоксимера бромид)

Визит	Параметр	сАД, мм рт.ст.	дАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	t тела, °С	ЧД, дых/мин
День 0	N	241	241	241	241	241
	M	130,9	79,8	70,2	36,4	16,6
	SD	10,4	7,6	5,9	0,2	1,2
	95% ДИ	(129,5,132,2)	(78,8,80,7)	(69,5,71,0)	(36,4,36,5)	(16,4,16,7)
	Min	100	60	40	35,9	14
	Max	160	100	92	36,9	22
	Me	130	80	70	36,5	16
	IQR	16	10	8	0,3	2
День 21-28	N	240	240	240	240	240
	M	129,1	80,3	70,5	36,4	16,5
	SD	11,3	8,4	5,1	0,2	1,3
	95% ДИ	(127,7,130,6)	(79,2,81,3)	(69,8,71,1)	(36,4,36,5)	(16,4,16,7)
	Min	100	58	46	35,8	14
	Max	170	100	88	36,9	21
	Me	130	80	70	36,5	16
	IQR	20	10,5	5,5	0,3	2
	P*	0,0046	0,299	0,132	0,777	0,152
6 мес.	N	232	232	232	232	232
	M	129,2	80,4	70,9	36,4	16,1
	SD	9,5	9,1	5,1	0,2	0,9
	95% ДИ	(128,0,130,4)	(79,2,81,6)	(70,2,71,5)	(36,4,36,4)	(16,0,16,2)
	Min	110	60	59	36,0	14
	Max	160	160	90	36,8	19
	Me	130	80	70	36,4	16
	IQR	15,5	10	6	0,3	0
	P*	0,0103	0,685	0,083	0,0193	<0,0001

Примечание: * - сравнение относительно 0 дня с помощью критерия Уилкоксона.

Таблица Д.3 – Описательная статистика жизненно важных показателей лиц 60 лет и старше в группе 3
(Гриппол® + Плацебо)

Визит	Параметр	сАД, мм рт.ст.	дАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	t тела, °С	ЧД, дых/мин
День 0	N	239	239	239	239	239
	M	131,7	80,7	71,4	36,4	16,6
	SD	10,9	8,0	6,2	0,2	1,2
	95% ДИ	(130,3,133,1)	(79,7,81,8)	(70,6,72,2)	(36,4,36,5)	(16,4,16,7)
	Min	100	60	58	35,6	14
	Max	160	100	90	36,8	21
	Me	130	80	70	36,5	16
	IQR	15	10	7	0,3	2
День 21-28	N	237	237	237	237	237
	M	129,9	80,6	71,1	36,4	16,5
	SD	11,4	7,4	5,1	0,2	1,2
	95% ДИ	(128,4,131,4)	(79,6,81,5)	(70,4,71,7)	(36,4,36,5)	(16,4,16,7)
	Min	100	60	57	35,5	14
	Max	180	100	89	36,9	21
	Me	130	80	70	36,5	16
	IQR	20	10	6	0,3	1
	P*	0,0068	0,803	0,626	0,938	0,384
6 мес.	N	228	228	228	228	228
	M	129,3	79,9	71,4	36,4	16,1
	SD	10,2	6,6	5,8	0,2	1,0
	95% ДИ	(127,9,130,6)	(79,1,80,8)	(70,7,72,2)	(36,4,36,5)	(16,0,16,3)
	Min	105	60	58	35,9	14
	Max	170	100	88	37,6	19
	Me	130	80	72	36,45	16
	IQR	18	9	8	0,4	0
	P*	0,0245	0,409	0,805	0,133	<0,0001

Примечание: * - сравнение относительно 0 дня с помощью критерия Уилкоксона.

Приложение Е (обязательное)

Данные по уровню титров антител к ГА в реакции РТГА, сероконверсии и серопротекции среди пациентов 60 лет и старше в группах 2 и 3

Таблица Е.1 - Данные по уровню титров антител к ГА в реакции РТГА среди пациентов 60 лет и старше в группах 2 (Гриппол® плюс и Азоксимера бромид®) и 3 (Гриппол® плюс и препарат Плацебо) (ИТТ-популяция)

Группа	Статистика	День 0			День 21-28						6 мес.					
		A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B	Фактор сероконверсии ²			A/H1N1	A/H3N2	B	Фактор сероконверсии ²		
								A/H1N1	A/H3N2	B				A/H1N1	A/H3N2	B
Группа 2 (Гриппол® + Азоксимера бромид)	N	238	238	239	235	235	235	235	235	235	231	231	231	231	231	231
	M	-	-	-	-	-	-	16,3	14,1	8,4	-	-	-	9,7	8,7	5,4
	gMean ¹	13,1	20,3	19,3	79,8	58,0	50,3	6,1	2,8	2,6	46,8	38,4	33,3	3,6	1,9	1,7
	SD	3,1	2,8	2,3	3,8	3,5	2,2	4,2	3,3	2,5	3,7	3,3	2,2	3,9	3,3	2,2
	95% ДИ	(11,4,15,1)	(17,8,23,1)	(17,3,21,4)	(67,2,94,7)	(49,4,68,1)	(45,4,55,8)	(5,1,7,3)	(2,4,3,3)	(2,3,3,0)	(39,4,55,5)	(32,9,44,8)	(30,0,37,0)	(3,0,4,3)	(1,6,2,2)	(1,6,1,9)
	Min	5	5	5	5	5	5	0,03125	0,125	0,25	5	5	5	0,03125	0,125	0,25
	Max	640	320	160	1280	1280	640	128	256	64	1280	1280	320	128	128	32
Группа 3 (Гриппол® + Плацебо)	N	236	236	236	236	236	236	236	236	236	225	225	225	225	225	225
	M	-	-	-	-	-	-	14,8	16,4	7,7	-	-	-	11,5	8,2	5,2
	gMean ¹	12,5	16,2	18,9	78,4	55,3	48,8	6,3	3,4	2,6	51,5	34,6	34,5	4,1	2,1	1,8
	SD	3,0	2,6	2,3	3,8	3,8	2,2	3,9	3,7	2,7	3,8	3,2	2,1	4,2	3,4	2,4
	95% ДИ	(10,8,14,4)	(14,3,18,3)	(16,9,21,0)	(65,9,93,2)	(46,5,65,6)	(44,3,53,9)	(5,3,7,5)	(2,9,4,0)	(2,3,2,9)	(43,2,61,4)	(29,7,40,4)	(31,3,38,0)	(3,4,5,0)	(1,8,2,5)	(1,6,2,0)
	Min	5	5	5	5	5	5	0,125	0,25	0,5	5	5	10	0,0625	0,25	0,25
	Max	320	640	160	640	1280	640	128	256	128	640	1280	320	128	128	16
P (Wilc.)	0,621	0,0130	0,712	0,984	0,583	0,678	0,783	0,175	0,498	0,420	0,356	0,903	0,206	0,422	0,820	

Примечания:

- gMean – геометрическое среднее
- Фактор сероконверсии рассчитан как отношение ТА на данном Визите по сравнению с исходным уровнем ТА.

Таблица Е.2 – Данные по уровню титров антител к ГА в реакции РТГА среди пациентов 60 лет и старше в группах 2 (Гриппол® плюс и Азоксимера бромид®) и 3 (Гриппол® плюс и препарат Плацебо) (РР-популяция)

Группа	Статистика	День 0			День 21-28						6 мес.						
		А/Н1N1	А/Н3N2	В	А/Н1N1	А/Н3N2	В	Фактор сероконверсии ²			А/Н1N1	А/Н3N2	В	Фактор сероконверсии ²			
								А/Н1N1	А/Н3N2	В				А/Н1N1	А/Н3N2	В	
Группа 2 (Гриппол® + Азоксимера бромид)	N	233	233	233	230	230	230	230	230	230	230	231	231	231	231	231	231
	M	-	-	-	-	-	-	-	16,6	14,3	8,2	-	-	-	9,7	8,7	5,4
	gMean ¹	13,1	20,4	19,2	80,7	58,7	50,1	6,2	2,9	2,6	46,8	38,4	33,3	3,6	1,9	1,7	
	SD	3,1	2,7	2,3	3,8	3,5	2,2	4,2	3,3	2,5	3,7	3,3	2,2	3,9	3,3	2,2	
	95% ДИ	(11,3,15,1)	(17,9,23,3)	(17,3,21,4)	(67,8,96,1)	(49,8,69,0)	(45,2,55,6)	(5,1,7,4)	(2,4,3,3)	(2,3,3,0)	(39,4,55,5)	(32,9,44,8)	(30,0,37,0)	(3,0,4,3)	(1,6,2,2)	(1,6,1,9)	
	Min	5	5	5	5	5	5	0,031	0,125	0,250	5	5	5	0,031	0,125	0,250	
	Max	640	320	160	1280	1280	640	128,0	256,0	64,0	1280	1280	320	128,0	128,0	32,0	
Группа 3 (Гриппол® + Плацебо)	N	228	228	228	228	228	228	228	228	228	225	225	225	225	225	225	
	M	-	-	-	-	-	-	-	14,9	16,7	7,7	-	-	-	11,5	8,2	5,2
	gMean ¹	12,4	16,1	19,2	79,0	56,4	49,5	6,5	3,5	2,6	51,5	34,6	34,5	4,3	2,2	1,8	
	SD	3,0	2,5	2,3	3,8	3,8	2,1	3,9	3,7	2,7	3,8	3,2	2,1	4,2	3,4	2,4	
	95% ДИ	(10,8,14,4)	(14,2,18,1)	(17,2,21,4)	(66,3,94,1)	(47,4,67,1)	(44,8,54,6)	(5,3,7,6)	(3,0,4,2)	(2,3,2,9)	(43,2,61,4)	(29,7,40,4)	(31,3,38,0)	(3,4,5,0)	(1,8,2,5)	(1,6,2,0)	
	Min	5	5	5	5	5	5	0,125	0,250	0,500	5	5	10	0,063	0,250	0,250	
	Max	320	640	160	640	1280	640	128,0	256,0	128,0	640	1280	320	128,0	128,0	16,0	
P	0,618	0,0103	0,934	0,977	0,628	0,759	0,767	0,120	0,471	0,420	0,356	0,903	0,206	0,422	0,820		

Примечания:
1. gMean – геометрическое среднее
2. Фактор сероконверсии рассчитан как отношение ТА на данном Визите по сравнению с исходным уровнем ТА.

Таблица Е.3 – Данные по уровню сероконверсии и серопротекции для штамма А/Н1N1 среди пациентов 60 лет и старше в группах 2 (Гриппол® плюс и Азоксимера бромид®) и 3 (Гриппол® плюс и препарат Плацебо)

Исходный уровень ТА	Группа	ИТТ-популяция								РР-популяция							
		День 21-28				6 мес.				День 21-28				6 мес.			
		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции	
		ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40	ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40	ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40	ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40
Серопозитивные (≥1/40)	Группа 2	36/54 (66,7%)	18/54 (33,3%)	2/54 (3,7%)	52/54 (96,3%)	42/54 (77,8%)	12/54 (22,2%)	6/54 (11,1%)	48/54 (88,9%)	35/53 (66,0%)	18/53 (34,0%)	2/53 (3,8%)	51/53 (96,2%)	42/54 (77,8%)	12/54 (22,2%)	6/54 (11,1%)	48/54 (88,9%)
	Группа 3	31/50 (62,0%)	19/50 (38,0%)	8/50 (16,0%)	42/50 (84,0%)	35/49 (71,4%)	14/49 (28,6%)	5/49 (10,2%)	44/49 (89,8%)	30/49 (61,2%)	19/49 (2,0%)	1/49 (2,0%)	48/49 (98,0%)	35/49 (71,4%)	14/49 (28,6%)	5/49 (10,2%)	44/49 (89,8%)
	Р (χ²)	0,619		1,000		0,459		0,882		0,613		1,000		0,459		0,882	
Серонегативные (<1/40)	Группа 2	37/181 (20,4%)	144/181 (79,6%)	48/181 (26,5%)	133/181 (73,5%)	70/177 (39,6%)	107/177 (60,5%)	88/177 (49,7%)	89/177 (50,3%)	36/177 (20,3%)	141/177 (79,7%)	47/177 (26,6%)	130/177 (73,5%)	70/177 (39,6%)	107/177 (60,5%)	88/177 (49,7%)	89/177 (50,3%)
	Группа 3	45/186 (24,2%)	141/186 (75,8%)	49/186 (26,3%)	137/186 (73,7%)	66/176 (37,5%)	110/176 (62,5%)	75/176 (42,6%)	101/176 (57,4%)	41/179 (22,9%)	138/179 (77,1%)	47/179 (26,3%)	132/179 (73,7%)	66/176 (37,5%)	110/176 (62,5%)	75/176 (42,6%)	101/176 (57,4%)
	Р (χ²)	0,388		0,970		0,693		0,181		0,557		0,949		0,693		0,181	
Все	Группа 2	73/235 (31,1%)	162/235 (68,9%)	50/235 (21,3%)	185/235 (78,7%)	112/231 (48,5%)	119/231 (51,5%)	94/231 (40,7%)	137/231 (59,3%)	71/230 (30,9%)	159/230 (69,1%)	49/230 (21,3%)	181/235 (78,7%)	112/231 (48,5%)	119/231 (51,5%)	94/231 (40,7%)	137/231 (59,3%)
	Группа 3	76/236 (31,6%)	160/236 (68,4%)	50/236 (21,2%)	186/236 (78,8%)	101/225 (44,9%)	124/225 (55,1%)	80/225 (35,6%)	145/225 (64,4%)	71/228 (31,1%)	157/228 (68,9%)	48/228 (21,1%)	180/228 (79,0%)	101/225 (44,9%)	124/225 (55,1%)	80/225 (35,6%)	145/225 (64,4%)
	Р (χ²)	0,790		0,981		0,442		0,259		0,950		0,947		0,442		0,259	

Таблица Е.4 – Данные по уровню сероконверсии и серопротекции для штамма А/Н3N2 среди пациентов 60 лет и старше в группах 2 (Гриппол® плюс и Азоксимера бромид®) и 3 (Гриппол® плюс и препарат Плацебо)

Исходный уровень ТА	Группа	ИТТ-популяция								РР-популяция							
		День 21-28				6 мес.				День 21-28				6 мес.			
		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции	
		ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40	ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40	ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40	ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40
Серопозитивные (≥1/40)	Группа 2	65/83 (78,3%)	18/83 (21,7%)	3/83 (3,6%)	80/83 (96,4%)	71/80 (88,8%)	9/80 (11,3%)	13/80 (16,3%)	67/80 (83,8%)	64/82 (78,1%)	18/82 (22,0%)	3/82 (3,7%)	79/82 (96,3%)	71/80 (88,8%)	9/80 (11,3%)	13/80 (16,3%)	67/80 (83,8%)
	Группа 3	41/57 (71,9%)	16/57 (28,1%)	3/57 (5,3%)	54/57 (94,7%)	50/54 (92,6%)	4/54 (7,4%)	11/54 (20,4%)	43/54 (79,6%)	39/55 (70,9%)	16/55 (29,1%)	3/55 (5,5%)	52/55 (94,6%)	50/54 (92,6%)	4/54 (7,4%)	11/54 (20,4%)	43/54 (79,6%)
	P (χ²)	0,387		0,687		0,561		0,542		0,343		0,109		0,561		0,887	
Серонегативные (<1/40)	Группа 2	69/152 (45,4%)	83/152 (54,6%)	59/152 (38,8%)	93/152 (61,2%)	89/151 (58,9%)	62/151 (41,1%)	84/151 (55,6%)	67/151 (44,4%)	67/148 (45,3%)	81/148 (54,7%)	57/148 (38,5%)	91/148 (61,5%)	89/151 (58,9%)	62/151 (41,1%)	84/151 (55,6%)	67/151 (44,4%)
	Группа 3	79/179 (44,1%)	100/179 (55,9%)	74/179 (41,3%)	105/179 (58,7%)	99/171 (57,9%)	72/171 (42,1%)	94/171 (55,0%)	77/171 (45,0%)	75/173 (43,4%)	98/173 (56,7%)	69/173 (39,9%)	104/173 (60,1%)	99/171 (57,9%)	72/171 (42,1%)	94/171 (55,0%)	77/171 (45,0%)
	P (χ²)	0,818		0,641		0,849		0,906		0,730		0,802		0,849		0,906	
Все	Группа 2	134/235 (57,0%)	101/235 (43,0%)	62/235 (26,4%)	173/235 (73,6%)	160/231 (69,3%)	71/231 (30,7%)	97/231 (42,0%)	134/231 (58,0%)	131/230 (57,0%)	99/230 (43,0%)	60/230 (26,1%)	170/230 (73,9%)	160/231 (69,3%)	71/231 (30,7%)	97/231 (42,0%)	134/231 (58,0%)
	Группа 3	120/236 (50,9%)	116/236 (49,2%)	77/236 (32,6%)	159/236 (67,4%)	149/225 (66,2%)	76/225 (33,8%)	105/225 (46,7%)	120/225 (53,3%)	114/228 (50,0%)	114/228 (50,0%)	72/228 (31,6%)	156/228 (68,4%)	149/225 (66,2%)	76/225 (33,8%)	105/225 (46,7%)	120/225 (53,3%)
	P (χ²)	0,179		0,137		0,487		0,315		0,136		0,194		0,487		0,315	

Таблица Е.5 – Данные по уровню сероконверсии и серопротекции для штамма В среди пациентов 60 лет и старше в группах 2 (Гриппол® плюс и Азоксимера бромид®) и 3 (Гриппол® плюс и препарат Плацебо)

Исходный уровень ТА	Группа	IT-популяция								PP-популяция							
		День 21-28				6 мес.				День 21-28				6 мес.			
		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции	
		ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40	ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40	ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40	ТА повысился менее чем в 4 раза	ТА повысился в 4 и более раз	ТА < 1:40	ТА ≥ 1:40
Серопозитивные (≥1/40)	Группа 2	65/77 (84,4%)	12/77 (15,6%)	2/77 (2,6%)	75/77 (97,4%)	71/76 (93,4%)	5/76 (6,6%)	3/76 (4,0%)	73/76 (96,1%)	64/75 (85,3%)	11/75 (14,7%)	2/75 (2,7%)	73/75 (97,3%)	71/76 (93,4%)	5/76 (6,6%)	3/76 (4,0%)	73/76 (96,1%)
	Группа 3	70/75 (93,3%)	5/75 (6,7%)	4/75 (5,3%)	71/75 (94,7%)	68/72 (94,4%)	4/72 (5,6%)	9/72 (12,5%)	63/72 (87,5%)	69/74 (93,2%)	5/74 (6,8%)	4/74 (5,4%)	70/74 (94,6%)	68/72 (94,4%)	4/72 (5,6%)	9/72 (12,5%)	63/72 (87,5%)
	P (χ ²)	0,081		0,439		0,795		0,073		0,119		0,442		0,795		0,073	
Серонегативные (<1/40)	Группа 2	71/158 (44,9%)	87/158 (55,1%)	45/158 (28,5%)	113/158 (71,5%)	111/155 (71,6%)	44/155 (28,4%)	86/155 (55,5%)	69/155 (44,5%)	69/155 (44,5%)	86/155 (55,5%)	44/155 (28,4%)	111/155 (71,6%)	111/155 (71,6%)	44/155 (28,4%)	86/155 (55,5%)	69/155 (44,5%)
	Группа 3	74/161 (46,0%)	87/161 (54,0%)	44/161 (27,3%)	117/161 (72,7%)	91/153 (59,5%)	62/153 (40,5%)	81/153 (52,9%)	72/153 (47,1%)	70/154 (45,5%)	84/154 (54,6%)	41/154 (26,6%)	113/154 (73,4%)	91/153 (59,5%)	62/153 (40,5%)	81/153 (52,9%)	72/153 (47,1%)
	P (χ ²)	0,854		0,819		0,025		0,654		0,868		0,728		0,025		0,654	
Все	Группа 2	136/235 (57,9%)	99/235 (42,1%)	47/235 (20,0%)	188/235 (80,0%)	182/231 (78,8%)	49/231 (21,2%)	89/231 (38,5%)	142/231 (61,5%)	133/230 (57,8%)	97/230 (42,2%)	46/230 (20,0%)	184/230 (80,0%)	182/231 (78,8%)	49/231 (21,2%)	89/231 (38,5%)	142/231 (61,5%)
	Группа 3	144/236 (61,0%)	92/236 (39,0%)	48/236 (20,3%)	188/236 (79,7%)	159/225 (70,7%)	66/225 (29,3%)	90/225 (40,0%)	135/225 (60,0%)	139/228 (61,0%)	89/228 (39,0%)	45/228 (19,7%)	183/228 (80,3%)	159/225 (70,7%)	66/225 (29,3%)	90/225 (40,0%)	135/225 (60,0%)
	P (χ ²)	0,487		0,927		0,046		0,748		0,494		0,944		0,046		0,748	

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач МБУ ЦГБ №7

Е.С. Барац

_____ 2018 г.



Акт внедрения

в практическую деятельность Муниципального бюджетного учреждения
Центральная городская больница №7 результатов диссертационной работы
Чебыкиной 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»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – заместителя главного врача по амбулаторно-поликлинической службе Пестрецовоу Е.В., членов комиссии: заведующей отделением по санитарно-эпидемиологическим вопросам, врача-эпидемиолога Кузмичевой Е.В., врача-инфекциониста Шестаковой И.А., удостоверяем, что результаты диссертационной работы Чебыкиной 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» внедрена в практику работы поликлинических отделений МБУ «ЦГБ №7», применена тактика однократной вакцинации в группе риска среди лиц 60 лет и старше вакциной Гриппол плюс без предварительного введения Полиоксидония, получены убедительные результаты безопасности и эффективности вакцинопрофилактики гриппа в данной возрастной группе.

Председатель комиссии:



Пестрецова Е.В.

Члены комиссии:



Кузмичева Е.В.

Шестакова И.А.



Ирина Владимировна
Начальник отдела кадров
МБУ «ЦГБ №7»
Ирина З.Р. Жалонина



Акт внедрения

в практическую деятельность Муниципального автономного учреждения
«Детская городская клиническая больница № 11»
результатов диссертационной работы Чебыкиной 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»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – заместителя главного врача по амбулаторно-поликлинической службе Егоровой Ю.С., членов комиссии: заведующей поликлиникой №1, врача-педиатра высшей категории Греховой Т.И., заведующей педиатрическим отделением №1 поликлиникой №1, врача-педиатра высшей категории Скарединой С.П. удостоверяем, что по результатам диссертационной работы Чебыкиной 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» в МАУ «ДГКБ №11» внедрена тактика двукратной иммунизации детей от шести месяцев до двух лет с интервалом в 4 недели против гриппа вакциной Гриппол® плюс в объеме 0,25 мл. Данная тактика продемонстрировала высокий профиль безопасности и эффективности.

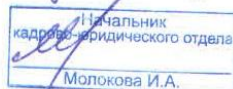
Председатель комиссии:

Егорова Ю.С.

Члены комиссии:

Грехова Т.И.

Подпись заверено



Скаредина С.П.

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России
д.м.н., профессор



О.П. Ковтун

«13» августа 2018 г.

Акт внедрения

в учебный процесс результатов диссертационной работы Чебыкиной 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»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:
председателя – заведующего кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России профессора, д.м.н. Голубковой А.А.,
членов комиссии: доцента кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, к.м.н. Косовой А.А., доцента кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, к.м.н. Федоровой Е.В.,
удостоверяем, что результаты диссертационной работы Чебыкиной 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» используются в учебном процессе кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Председатель комиссии:
заведующая кафедрой
эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России профессор, д.м.н.

Голубкова А.А.

Члены комиссии:
доцент кафедры эпидемиологии
ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России, к.м.н.

Косова А.А.

доцент кафедры эпидемиологии
ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России, к.м.н.

Федорова Е.В.

