

© Коллектив авторов, 2018

V.V. ROMANENKO^{1,2}, T.V. CHEBYKINA², A.V. ANKUDINOVA^{2,3}, I.V. OSIPOVA⁴, D.A. LIOZNOV⁵,
S.YU. MARTSEVICH⁶, A.S. KILYACHINA¹

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ, ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПОЛИМЕР-СУБЪЕДИНИЧНОЙ АДЬЮВАНТНОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ У ЛИЦ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», Екатеринбург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

³ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья работников промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия;

⁵ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Грипп остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Основной группой риска являются лица старше 60 лет.

***Цель исследования.** Изучение безопасности, реактогенности, иммунологической и эпидемиологической эффективности применения адьювантной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины «Гриппол® плюс» у лиц старше 60 лет.*

***Материалы и методы.** Пациенты в возрасте 60 лет и старше, включенные в исследование (n = 480), были распределены в 2 группы: в 1-ю (n = 241) вошли лица, не привитые против гриппа, во 2-ю (n = 239) – привитые вакциной «Гриппол® плюс». Безопасность и реактогенность вакцины оценивали по наличию/отсутствию общих и местных реакций, нежелательных явлений. Антигенную активность препарата исследовали в РТГА по общепринятой методике.*

***Результаты.** Показатели иммунологической эффективности (серопротекция, сероконверсия, кратность нарастания титров антител) через 21–28 дней после вакцинации соответствовали международным стандартам и сохранялись в течение 6 мес. Заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями во 2-й группе по сравнению с 1-й была ниже в 2,08 раза (p < 0,05).*

***Заключение.** Адьювантная полимер-субъединичная вакцина «Гриппол® плюс» продемонстрировала высокий профиль ареактогенности, иммунологической и эпидемиологической эффективности при иммунизации лиц старше 60 лет.*

***Ключевые слова:** вакцина «Гриппол® плюс», безопасность, иммунологическая и эпидемиологическая эффективность, лица старше 60 лет.*

***Для цитирования:** Романенко В.В., Чебыкина Т.В., Анкудинова А.В., Осипова И.В., Лиознов Д.А., Марцевич С.Ю., Килячина А.С. Оценка безопасности, иммунологической и эпидемиологической эффективности отечественной полимер-субъединичной адьювантной гриппозной вакцины у лиц 60 лет и старше. Эпидемиол. инфекц. болезни 2018; (3):76–82*

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2018.3.76–82>

V.V. ROMANENKO^{1,2}, T.V. CHEBYKINA², A.V. ANKUDINOVA^{2,3}, I.V. OSIPOVA⁴, D.A. LIOZNOV⁵,
S.YU. MARTSEVICH⁶, A.S. KILYACHINA¹

EVALUATION OF THE SAFETY AND IMMUNOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL EFFICACY OF THE RUSSIAN POLYMER-SUBUNIT ADJUVANT INFLUENZA VACCINE IN PERSONS AGED 60 YEARS AND OLDER

¹Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia;

³Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Yekaterinburg, Russia

⁴ООО «ASKO-MED-PLUS», Barnaul, Russia;

⁵State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁶Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Influenza remains a major public health problem worldwide. The main risk group is people over 60 years of age.

Objective. To investigate the safety, reactogenicity, immunological and epidemiological efficiencies of the adjuvant trivalent inactivated polymer-subunit influenza vaccine Grippol® plus in people over 60 years of age.

Subjects and methods. The investigation enrolled 480 patients aged 60 years and older who were divided into 2 groups: 1) 241 persons unvaccinated against influenza; 2) 239 people vaccinated with Grippol® plus. The safety and reactogenicity of the vaccine were evaluated by the presence/absence of systemic and local reactions and adverse events. The antigenic activity of the vaccine was examined in the hemagglutination-inhibition test in accordance with the conventional procedure.

Results. At 21–28 days after vaccination, the immunological efficiency indicators (seroprotection, seroconversion, the multiplicity of antibody titer growth) complied with the international standards and persisted within 6 months. No differences were detected in the immunogenicity indicators and in the frequency of local and common reactions between Groups 2 and 3 ($p > 0.05$). The incidence of acute respiratory viral infections was 2.08 times lower than that in Group 1 ($p < 0.05$).

Conclusion. The adjuvant polymer-subunit vaccine Grippol® plus demonstrated the high profile of areactogenicity, immunological and epidemiological efficiencies when immunizing people over 60 years of age.

Keywords: Grippol® plus vaccine, safety, immunological and epidemiological efficiencies, people aged over 60 years.

For citation: Romanenko V.V., Chebykina T.V., Ankudinova A.V., Osipova I.V., Lioznov D.A., Martsevich S.Yu., Kilyachina A.S. Evaluation of the safety and immunological and epidemiological efficacy of the russian polymer-subunit adjuvant influenza vaccine in persons aged 60 years and older. *Epidemiologiâ i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* 2018; (3):76–82

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2018.3.76–82>

Грипп до настоящего времени остается актуальной инфекцией, способной преподнести неожиданные сюрпризы, несмотря на достижения в области вакцинопрофилактики [1–9] и большой выбор противогриппозных препаратов [10–13]. Доля острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе гриппа, в структуре инфекционных болезней составляет до 92% [14–17].

Пандемия гриппа в эпидемический сезон 2009/2010 гг. показала, что риск развития осложнений, прежде всего внебольничной пневмонии, возникает в первую очередь у детей младшего возраста; беременных; пациентов любого возраста с хронической болезнью легких, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушениями обмена веществ, хроническими заболеваниями почек, печени, с определенными неврологическими состояниями, гемоглобинопатиями или иммунодефицитами; лиц в возрасте 60 лет и старше; пациентов с морбидным ожирением [18–23].

Следует отметить, что люди старше 60 лет – наиболее интенсивно увеличивающаяся часть населения в России, и эпидемическая значимость ее будет возрастать. К основным факторам риска, приводящим к летальным исходам у пожилых людей при заболевании гриппом, относят наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, болезни легких, нарушений обмена веществ, иммунодефицитов [4, 19, 24–26].

Проведение исследований, посвященных изучению эффективности противогриппозных вакцин у лиц старше 60 лет, является актуальным, так как позволяет обосновать необходимость и целесообразность вакцинопрофилактики гриппа у данной возрастной группы в преддверии эпидсезона.

Целью проведенного исследования было изучение безопасности, реактогенности, иммунологической и эпидемиологической эффективности применения отечественной адьювантной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины «Гриппол® плюс» у лиц 60 лет и старше.

Задачи исследования: изучить эффективность, безопасность вакцины «Гриппол® плюс» и оценить эпидемиологическую эффективность вакцинации у привитых в сравнении с группой непривитых.

Материалы и методы

Исследование проводили в эпидсезон 2012/2013 гг. на базе 4 клинических центров: МБУ «Центральная городская больница № 7» (Екатеринбург), ООО «АСКО-МЕД-ПЛЮС» (Барнаул), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России и ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва).

Дизайн исследования: открытое проспективное типа «случай–контроль», рандомизированное с ослеплением по конечным точкам. На первом этапе в исследование включали лиц обоего пола в возрасте 60 лет и старше, отказавшихся от вакцинации против гриппа. На втором этапе каждому из включенных участников подбирали по одному участнику, соответствующему по возрасту, полу и наличию хронических заболеваний в анамнезе и желающему пройти вакцинацию против гриппа.

Все участвующие в исследовании ($n = 480$) были распределены на 2 группы: в 1-ю ($n = 241$) вошли

лица, не привитые против гриппа, во 2-ю ($n = 239$) – привитые.

В исследование включали лиц, удовлетворяющих следующим критериям: подписавшие информированное согласие участника; входящие в возрастную группу 60 лет и старше; не вакцинированные в последние 6 мес., предшествовавших вакцинации; не имеющие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению вакцины «Гриппол® плюс».

Критериями исключения являлись: участие в другом клиническом исследовании; наличие острых инфекционных и соматических заболеваний или обострение хронических заболеваний в период менее 1 мес. с момента клинического выздоровления или ремиссии; наличие декомпенсированных заболеваний, которые могли повлиять на проведение исследования (органические поражения центральной нервной системы, декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, острая почечная или печеночная недостаточность, онкологические заболевания, ВИЧ и ВИЧ-ассоциированные заболевания); прием иммуносупрессивных препаратов; лактозная недостаточность. Противопоказанием к вакцинации являлись аллергическая реакция на белок куриного яйца и тяжелые аллергические реакции на предыдущие введения вакцины от гриппа в анамнезе.

Отказаться от участия в исследовании можно было по желанию на любом из этапов.

Отечественная гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина «Гриппол® плюс» представляет собой протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза) вирусов гриппа типа А и В, выращенных в аллантоисе куриных эмбрионов, связанные с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадьювантом Полиоксидоний®. Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2) и типа В, 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний® в фосфатно-солевом буфере. Вакцина не содержит консерванта.

У привитых лиц перед вакцинацией проводили забор крови. Вакцину вводили внутримышечно в дельтовидную мышцу. Для выявления и регистрации немедленных реакций на введение вакцины все привитые находились под медицинским наблюдением в течение 30 мин. В последующие 5 дней за привитыми пациентами велось медицинское наблюдение для выявления местных и общих реакций. Через 21–28 дней, а затем через 6 мес. после вакцинации проводили забор крови для оценки иммунологической эффективности. В течение 6 мес. осуществляли активное наблюдение за привитыми для выявления симптомов ОРВИ. Информация о посещениях врача и результатах исследований отражалась в индивидуальной регистрационной и амбулаторной картах.

В течение всего срока наблюдения за пациентами обеих групп собирали данные о соматической и инфекционной заболеваемости.

Клиническую эффективность вакцинации оценивали по разнице частоты госпитализаций по

неотложным показаниям при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, рецидивирующих заболеваниях респираторного тракта (ларинготрахеиты, бронхиты, пневмонии и др.) в группах наблюдения.

Частоту ОРВИ и обострений хронических респираторных заболеваний учитывали по первичной медицинской документации (амбулаторная карта в поликлинике, где отражена информация о посещениях больными врача в поликлинике).

Уровень безопасности и реактогенности вакцины для лиц старше 60 лет оценивали по наличию/отсутствию общих (повышение температуры тела, недомогание, головная и мышечная боль, артралгия, насморк, нарушение сна, аппетита, тошнота, рвота, першение в горле) и местных (боль и зуд в месте инъекции, покраснение, припухлость) реакций, а также нежелательных явлений.

Для оценки антигенной активности иммунобиологического препарата исследовали парные сыворотки в РТГА (реакция торможения гемагглютинации) по общепринятой методике (до вакцинации, на 21–28-й день и через 6 мес. после вакцинации), определяя уровень антигемагглютинирующих антител. Результаты сравнивали с требованиями международных стандартов СРМР ЕМЕА, СРМР/ЕWP/1045/01 (для лиц старше 60 лет гриппозная вакцина считается иммуногенной, если соответствует, по крайней мере, одному из критериев: уровень серопротекции $\geq 60\%$, уровень сероконверсий $\geq 30\%$, кратность нарастания титра антител $\geq 2,0$).

Статистические методы обработки полученных результатов: количественные признаки оценивали с помощью среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение ($M \pm m$). При анализе титров антител описание количественных показателей проводили с помощью средних геометрических значений. Качественные признаки представлены в виде частоты событий (сероконверсии, серопротекции, частоты встречаемости ОРЗ/гриппа и других заболеваний и т. п.) в %. Сравнение частоты событий в несвязанных выборках выполнено с помощью критерия χ^2 с поправкой по Йейтсу при множественных сравнениях. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Через 30 мин. после вакцинации ни у одного вакцинированного не было отмечено ни местных, ни общих реакций.

Объективные местные реакции регистрировали у $6,28 \pm 1,57\%$ привитых. Все они были слабо выражены и являлись нормальными вакцинальными реакциями (табл. 1). Не было зафиксировано и осложненных местных реакций.

Поствакцинальные реакции не вызывали клинически значимого нарушения самочувствия и не требовали медицинского вмешательства. Не было ни одного случая сильных общих вакцинальных реакций или поствакцинальных осложнений.

Оценка результатов исследования иммунологической эффективности вакцины «Гриппол® плюс» в парных сыворотках до вакцинации и через 21–28 дней

Таблица 1. Частота общих и местных реакций, зарегистрированных в течение 5 дней после вакцинации ($M \pm m$)

Реакции	Привитые ($n = 239$)	
	абс.	%
Объективные местные :		
покраснение 2–35 мм	10	4,18 ± 1,29
припухлость (инфильтрат) 2–30 мм	5	2,09 ± 0,93
всего	15	6,28 ± 1,57
Субъективные местные:		
боль в месте инъекции (при надавливании)	21	8,79 ± 1,84
зуд в месте инъекции	16	6,69 ± 1,62
всего	37	15,48 ± 2,34
Общие:		
температура тела 37,1–37,5 °C	6	2,51 ± 1,44
недомогание	35	14,64 ± 2,29
головная боль	34	14,23 ± 2,29
артралгия	8	3,35 ± 1,17
всего	53	22,18 ± 2,69

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 (табл. 2).

К штамму вируса гриппа А/California/7/2009(H1N1) у 78,8% участников в крови определялся защитный уровень антител. Показатель сероконверсии составил 67,8% при СГТА 1/78, кратность нарастания титра антител по сравнению с довакцинальным уровнем составила 6,5 раза.

К штамму вируса гриппа А/Victoria/36/2011(H3N2) 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.

К штамму вируса гриппа В/Wisconsin/1/2010 защитный уровень 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.

Через 6 мес. после вакцинации все показатели иммуногенности снизились по сравнению с показателями на 21–28-й день, что является закономерным не только для лиц пожилого возраста. Согласно критериям СРМР, через 6 мес. после вакцинации вакцина «Гриппол® плюс» соответствовала международным стандартам: к штамму А/California/7/2009(H1N1) – по 3 показателям, к штаммам А/Victoria/36/2011(H3N2) и В/Wisconsin/1/2010 – по 1 (табл. 3).

К штамму вируса гриппа А/California/7/2009(H1N1) защитный уровень антител сохранялся у 64,4% участников, показатель сероконверсии составлял 55,1% при СГТА 1/51, что выше довакцинального уровня в 4,3 раза.

К штамму вируса гриппа А/Victoria/36/2011(H3N2) показатели серопротекции и сероконверсии составили 53,8 и 24,2%, соответственно при СГТА 1/35, что в 2,2 раза выше, чем до вакцинации.

К штамму В/Wisconsin/1/2010 показатели серопротекции и сероконверсии составили 59,6 и 28,9% соответственно при СГТА 1/34, что в 1,8 раза выше, чем до вакцинации.

В течение 6 мес. от начала исследования у участников выявляли и регистрировали ОРВИ и обостренные хронических заболеваний верхних дыхательных путей.

Таблица 2. Результаты исследования сывороток крови, взятых у лиц 60 лет и старше до и через 21–28 дней после вакцинации

Штаммы вируса гриппа, актуальные для сезона 2012–2013 гг.	Число парных сывороток	Сероконверсия, %	СГТА		Кратность нарастания титра антител	Серопротекция, %
			до вакцинации	после вакцинации		
А/California/7/2009 (H1N1)-подобный	236	67,8	12	78	6,5	78,8
А/Victoria/36/2011 (H3N2)-подобный	236	49,2	16	55	3,4	67,4
В/Wisconsin/1/2010 -подобный	236	39,0	19	49	2,6	79,7

Таблица 3. Результаты исследования сывороток крови, взятых у лиц 60 лет и старше до и через 6 мес. после вакцинации

Штаммы вируса гриппа, актуальные для сезона 2012–2013 гг.	Число парных сывороток	Сероконверсия, %	СГТА		Кратность нарастания титра антител	Серопротекция, %
			до вакцинации	после вакцинации		
А/California/7/2009 (H1N1)-подобный	225	55,1	12	51	4,3	64,4
А/Victoria/36/2011 (H3N2)-подобный	225	24,2	16	35	2,2	53,8
В/Wisconsin/1/2010-подобный	225	28,9	19	34	1,8	59,6

Случаи заболевания ОРВИ за 6 мес. поствакцинального периода в 1-й группе регистрировали в 2,08 раза чаще, чем во 2-й ($17,43 \pm 4,88$ и $8,37 \pm 3,58\%$ соответственно; $p < 0,05$). По частоте обострений хронических заболеваний респираторного тракта показатели 1-й и 2-й групп были сопоставимы ($p > 0,05$; табл. 4).

Таблица 4. Частота обострений хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей ($M \pm m$)

Заболевания	Группа			
	1-я ($n = 241$)		2-я ($n = 239$)	
	абс.	%	абс.	%
Верхних дыхательных путей	15	$6,22 \pm 1,56$	12	$5,02 \pm 1,41$
Нижних дыхательных путей	0	0	5	$2,09 \pm 1,35$
Всего	15	$6,22 \pm 1,56$	17	$7,11 \pm 1,66$

Обсуждение

Результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали иммунологическую эффективность применения у лиц старше 60 лет отечественной субъединичной адьювантной вакцины со сниженным содержанием антигена (5 мкг) в сравнении с препаратами, содержащими по 15 мкг каждого антигена, представленными в других исследованиях [2, 5, 16].

Показатели иммунологической эффективности (серопротекция, сероконверсия, кратность нарастания титра антител) через 21–28 дней после вакцинации соответствовали критериям СРМР и, несмотря на снижение уровня антител к вирусам гриппа, сохранялись на протективном уровне в течение 6 мес. после вакцинации.

Эпидемиологическую эффективность вакцинации против гриппа оценивали по разнице заболеваемости всем комплексом ОРВИ среди привитых и непривитых в течение 6 мес. Участники в 1-й группе болели ОРВИ достоверно чаще.

Кроме того, мы проанализировали частоту обострений хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей в обеих группах. Разницы в показателях между 1-й и 2-й группами не установлено.

Выводы

1. Вакцина «Гриппол® плюс» продемонстрировала высокий профиль ареактогенности и иммунологической эффективности при иммунизации лиц старше 60 лет. Активно выявленные реакции (местные и общие) расценивались как слабые и не требовали медицинского вмешательства. Через 21–28 дней и 6 мес. после вакцинации показатели сероконверсии, серопротекции и кратность нарастания титров антител к штаммам гриппа А/California/7/2009(H1N1),

А/Victoria/36/2011(H3N2) и В/Wisconsin/1/2010 соответствовали международным критериям СРМР.

2. Показана эпидемиологическая эффективность вакцины при иммунизации лиц старше 60 лет. В течение 6 мес. наблюдения после вакцинации заболеваемость ОРВИ у привитых была в 2,08 раза ниже, чем у непривитых.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Статья подготовлена на основе клинического исследования, финансируемого ООО «НПО Петровакс Фарм». В статье изложена позиция авторов, которая может отличаться от позиции «Петровакс Фарм». The article was prepared on the basis a clinical study funded by the Research and Production Association «Petrovax Pharm». The article expresses the position of its authors, which may differ from the position of «Petrovax Pharm».

Литература

- Бурцева Е.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. 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 Минздрава России. *Вопр. вирусол.* 2012; 57(1): 20–8.
- Гендон Ю.З. Высокая эффективность и безопасность вирусных вакцин и бездоказательная критика. *Вопр. вирусол.* 2013; 58(6): 5–13.
- Исаенко Е.Ю., Бабич Е.М., Елисева И.В., Ждамарова Л.А., Белозерский В.И., Колпак С.А. Адьюванты в современной вакцинологии. *Annals of Mechnikov Institute* 2013; (4): 5–21. URL: <https://studfiles.net/preview/5845466/>
- Каширина О.С., Черникова М.И., Васильев Ю.М. Сравнение иммуногенности и защитного эффекта живых холодаадаптированных и инактивированных вакцин против гриппа типа А. *ЖМЭИ* 2015; (3): 38–46.
- Никифорова А.Н. Безопасность и иммуногенность тривалентной инактивированной гриппозной вакцины с новым адьювантом. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб, 2015. URL: <http://www.influenza.spb.ru/files/disser/nikiforova-a-2015-avtoreferat.pdf>
- Чебыкина А.В., Костинов М.П. Роль вакцинации против гриппа в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология и аллергология* 2012; (4): 3–5.
- Savard C., Laliberté-Gagné M.-È., Babin C., Bolduc M., Guérin A., Drouin K. Improvement of the PapMV nanoparticle adjuvant property through an increased of its avidity for the antigen [influenza NP]. *Vaccine* 2012; 30(15): 2535–42.
- Mori A., Oleszycka E., Sharp F.A., Ozasa Y., Singh M., O'Hagan D.T., Tajber L., Corrigan O.I., McNeela E.A., Lavelle E.C. 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. *Eur. J. Immunol.* 2012; 42(10): 2709–19.
- Sayers S., Ulysse G., Xiang Z., He Y. Vaxjo: a web-based vaccine adjuvant database and its application for analysis of vaccine adjuvants and their uses in vaccine development. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012; 12, Article ID 831486. DOI: 10.1155/2012/831486.
- Запольских А.М. Особенности эпидемиологии и профилактики пандемического гриппа в условиях мегаполиса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. URL: [http://www.crie.ru/pdf/disser1\(zapolskikh\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/disser1(zapolskikh).pdf)

11. Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Сологуб Т.В., Киселев О.И. Химиопрепараты для лечения гриппа – современное состояние. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2013; (5): 26–32.
 12. Киселев О. И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. СПб: ООО «Издательство Росток», 2012. 272 с.
 13. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., Ленева И.А., Селькова Е.П., Осипова Е.А., Обухов А.А., Надоров С.А., Куликова Е.В. Клиническая эффективность препарата умифеновир (арбидол*) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АР-БИТР. Тер. архив 2015; (1): 88–96.
 14. Бурцева Е.И., Федакина И.Т., Кириллова Е.С., Трушаква С.В., Феодоритова Е.Л., Беляев А.Л., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Гарина Е.О., Оскерко Т.А., Аристова В.А., Львов Д.К. Заболеваемость гриппом в январе–марте 2016 г. в РФ. Эпидемиологический и пандемический потенциал вируса гриппа А(H1N1)pdm09. Пульмонология 2016; (4): 436–43.
 15. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Бурцева Е.И. Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух Национальных центров ВОЗ в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2016; 89(4): 4–12.
 16. Грипп у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2014. URL: <http://www.Influenza.spb.ru/files/publications/influenza-adults-clinical-guidelines-2014.pdf>.
 17. Малышев Н.А., Базарова М.В., Кареткина Г.Н., Кардонова Е.В., Келли Е.И., Пашенин М.А. Особенности современного гриппа. Диагностика и лечение 2014; (4): 43–51.
 18. Бецукова А.М. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика гриппа А(H3N2) и А(H1N1). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. URL: [http://www.crie.ru/pdf/avtoref2\(betsukova\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref2(betsukova).pdf)
 19. Вейн В.И., Руднов В.А., Багин В.А. Факторы риска неблагоприятного исхода у больных пневмонией тяжелого течения вызванной вирусом гриппа А(H1N1). Уральский медицинский журнал 2012; (3): 27–32.
 20. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. (ред.). Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 96 с.
 21. Семенова Л.В. Эпидемиологические особенности современного гриппа и совершенствование тактики вакцинации населения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2012. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005018698>
 22. Grant E.J., Quinõnes-Parra S.M., Clemens E.B., Kedzierska K. Human influenza viruses and CD8+ T Cell responses. Curr. Opin. Virol. 2016; 16: 132–42.
 23. Nelson M.I., Vincent A.L. Reverse zoonosis of influenza to swine: new perspectives on the human-animal interface. Trends Microbiol. 2015; 23(3): 142–53.
 24. Малеев В.В., Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Данилов А.Н., Хрипунова Г.А., Дубовицкая Н.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в постпандемический период. Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9(2): 186–92.
 25. Романова Е.Н. Пневмонии у больных гриппом А/Н1N1/09: клинико-патогенетические закономерности и исходы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Чита, 2014. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005545591>
 26. Metersky M.L., Masterson R.G., Lode H., File T.M., Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. Int. J. Infect. Dis. 2012; 16: 321–31.
- ## References
1. Burtseva E.I., Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu. [Features of co-circulation of influenza viruses in the post-pandemic period of 2010–2011 based on the results of activities of the Center for Ecology and Epidemiology of Influenza of the Ivanovsky Research Institute of Virology, Federal State Budgetary Establishment of the Russian Ministry of Health and Social Development]. Voprosy Virusologii 2012; 57(1): 20–8. (In Russ.).
 2. Gendon Yu.Z. [High efficiency and safety of viral vaccines and understated criticism]. Voprosy Virusologii 2013; 58(6): 5–13. (In Russ.).
 3. Isayenko E.Yu., Babich E.M., Yeliseyeva I.V., Zhdamarova L.A., Belozersky V.I., Kolpak S.A. [Adjuvants in modern vaccinology]. Annals of Mechnikov Institute 2013; URL: (4): 5–21. <https://studfiles.net/preview/5845466/> (In Russ.).
 4. Kashirina O.C., Chernikova M.I., Vasilyev Yu.M. [Comparison of immunogenicity and protective effects of live cold-adapted and inactivated vaccines against influenza type A]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii 2015; (3): 38–46. (In Russ.).
 5. Nikiforova A.N. [Safety and immunogenicity of the trivalent inactivated influenza vaccine with a new adjuvant]. Cand. Biol. Diss. Saint Petersburg, 2015. (In Russ.). URL: <http://www.influenza.spb.ru/files/disser/nikiforova-a-2015-avtoreferat.pdf>
 6. Chebykina A.V., Kostinov M.P. [The role of vaccination against influenza in prevention of exacerbations of the chronic obstructive pulmonary disease]. Pulmonologiya i Allergologiya 2012; (4): 3–5. (In Russ.).
 7. Savard C., Laliberté-Gagné M.-È., Babin C., Bolduc M., Guérin A., Drouin K. Improvement of the PapMV nanoparticle adjuvant property through an increased of its avidity for the antigen [influenza NP]. Vaccine 2012; 30(15): 2535–42.
 8. Mori A., Oleszycka E., Sharp F.A., Ozasa Y, Singh M., O'Hagan D.T., Tajber L., Corrigan O.I., McNeela E.A., Lavelle E.C. 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. Eur. J. Immunol. 2012; 42(10): 2709–19.
 9. Sayers S., Ulysse G., Xiang Z., He Y. Vaxjo: a web-based vaccine adjuvant database and its application for analysis of vaccine adjuvants and their uses in vaccine development. J. Biomed. Biotechnol. 2012; 12, Article ID 831486. DOI: 10.1155/2012/831486.
 10. Zapolskikh A.M. [Specifics of epidemiology and prevention of pandemic influenza in a megalopolis]. Cand. Med. Diss. Moscow, 2014. URL: [http://www.crie.ru/pdf/disser1\(zapolskikh\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/disser1(zapolskikh).pdf) (In Russ.).
 11. Deeva E.G., Melnikova T.I., Sologub T.V., Kiselev O.I. [Chemotherapeutic drugs for influenza treatment: a state of the art]. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2013; (5): 26–32. (In Russ.).
 12. Kiselev O.I. [Chemotherapeutic drugs and chemotherapy of influenza]. St. Petersburg: Rostok Publ., 2012. 272 с. (In Russ.).
 13. Kiselyov O.I., Maleyev V.V., Deyeva E.G. Leneva I.A., Selkova E.P., Osipova E.A., Obukhov A.A., Nadorov S.A., Kulikova E.V. [Clinical efficacy of Umifenovir (Arbidol*) in an antiviral treatment of adults for influenza infection: Interim results of a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study AR-BITR]. Terapevticheskiy Arkhiv 2015; (1): 88–96. (In Russ.).

14. Burtseva E.I., Fedyakina I.T., Kirillova E.S., Trushakova S.V., Feodoritova E.L., Belyaev A.L., Krasnoslobodcev K.G., Mukasheva E.A., Garina E.O., Oskerko T.A., Aristova V.A., Lvov D.K. [Influenza incidence in January – March 2016 in the Russian Federation. Epidemic and pandemic potentials of influenza A (H1N1)pdm09 virus]. *Pulmonologiya* 2016; (4): 436–43. (In Russ.).
15. Karpova L.S., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Stolyarov K.A., Somnina A.A., Burceva E.I. [Analysis of 2016 influenza epidemic and 2009 influenza pandemic based on data of two WHO Regional Centers in the Russian Federation]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2016; 89(4): 4–12. (In Russ.).
16. [Influenza in adults. Clinical recommendations]. Moscow, 2014. URL: <http://www.influenza.spb.ru/files/publications/influenza-adults-clinical-guidelines-2014.pdf>. (In Russ.).
17. Malyshev N.A., Bazarova M.V., Karetkina G.N., Kardonova E.V., Kelli E.I., Pashenin M.A. [Characteristics of modern influenza]. *Diagnostika i lechenie* 2014; (4): 43–51. (In Russ.).
18. Betsukova A.M. [Comparative clinical and laboratory characteristics of influenza A(H3N2) and A(H1N1)]. Cand. Med. Diss. Moscow, 2013. URL: [http://www.crie.ru/pdf/avtoref2\(betsukova\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref2(betsukova).pdf) (In Russ.).
19. Veyn V.I., Rudnov V.A., Bagin V.A. [Risk factors for adverse outcome in patients with severe pneumonia caused by influenza A(H1N1) virus]. *Uralsky medicinskiy zhurnal* 2012; (3): 27–32. (In Russ.).
20. Kiselyov O.I., Tsybalova L.M., Pokrovsky V.I. (eds.). [Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2012. 96 p. (In Russ.).
21. Semyonova L.V. [Epidemiologic features of modern influenza and improvement of tactics of vaccination of population]. Cand. Med. Diss. Perm, 2012. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005018698> (In Russ.).
22. Grant E.J., Quinones-Parra S.M., Clemens E.B., Kedzierska K. Human influenza viruses and CD8+ T Cell responses. *Curr. Opin. Virol.* 2016; 16: 132–42.
23. Nelson M.I., Vincent A.L. Reverse zoonosis of influenza to swine: new perspectives on the human-animal interface. *Trends Microbiol.* 2015; 23(3): 142–53.
24. Maleyev V.V., Mikhaylova E.V., Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Danilov A.N., Khripunova G.A., Duboviczkaya N.A. [Clinical and epidemiologic characteristics of influenza in the post-pandemic period]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2013; 9(2): 186–92. (In Russ.).
25. Romanova E.N. [Pneumonias in patients with influenza A/H1N1/09: Clinical and pathogenetic patterns and outcomes]. Dr Med. Diss. Chita, 2014. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005545591> (In Russ.).
26. Metersky M.L., Masterson R.G., Lode H., File T.M., Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int. J. Infect. Dis.* 2012; 16: 321–31.

Received 11.07.2018

Для корреспонденции:

Романенко Виктор Васильевич – д.м.н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-эпидемиолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»
Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
Телефон: +7(343) 214-86-90
E-mail: Romanenko.V47@gmail.com

Сведения об авторах:

Чебыкина Татьяна Валерьевна – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: chebykina11@mail.ru

Анкудинова Анна Владимировна – к.м.н., ученый секретарь ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья работников промпредприятий» Роспотребнадзора; ассистент кафедры гигиены и экологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: doctorankudinova2007@gmail.com

Осипова Ирина Владимировна – д.м.н., профессор, главный врач ООО «АСКО-МЕД-ПЛЮС», Барнаул; e-mail: i.v.osipova@gmail.com

Люзнов Дмитрий Анатольевич – д.м.н. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; e-mail: SMartsevich@gnicpm.ru

Килычина Анастасия Сергеевна – к.м.н., заведующая вирусологическим отделением ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»; e-mail: Kilyachina_AS@66.rospotrebnadzor.ru

For correspondence:

Viktor V. Romanenko, MD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; Epidemiologist, Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region

Address: 3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia

Telephone: +7(343) 214-86-90

E-mail: Romanenko.V47@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana V. Chebykina, Senior Teacher, Department of Public Health and Health Care, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; e-mail: chebykina11@mail.ru

Anna V. Ankudinova, Cand. Med. Sci., Academic Secretary, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; Assistant Lecturer, Department of Hygiene and Ecology, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; e-mail: doctorankudinova2007@gmail.com

Prof. **Irina V. Osipova**, MD, Head, Principal Doctor, ООО АСКО-МЕД-ПЛЮС, Barnaul, Russia; e-mail: i.v.osipova@gmail.com

Dmitry A. Lioznov, MD, State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Prof. **Sergey Yu. Martsevich**, MD, Head, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg Russia; e-mail: SMartsevich@gnicpm.ru

Anastasia S. Kilyachina, Cand. Med. Sci., Head, Virology Department, Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg Russia; e-mail: Kilyachina_AS@66.rospotrebnadzor.ru