

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель

Романенко Виктор Васильевич, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Бурцева Елена Ивановна — доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д.И. Ивановского.

Ерофеева Мариана Константиновна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Защита состоится «___» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.fcrisk.ru ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), с авторефератом на сайтах www.fcrisk.ru и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

 **Землянова
Марина Александровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

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 (ВОЗ, 2014). В России на долю гриппа и ОРВИ приходится до 93% всей инфекционной заболеваемости (Брико Н.И., Покровский В. И., 2010; Кисилев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В. И., 2012; Львов Д. К., Бурцева Е. И., Щелканов М. Ю., 2015).

Особенностью эпидемий гриппа в России за последние 30 лет стал рост продолжительности эпидемий до 22-х 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 лет (Карпова Л. С., Столярова Т. П., Поповцева Н. М., 2018; Селькова Е. П., Гренкова Т. А., Гудова Н. В., 2014).

После 2010 года в России эпидемические подъемы заболеваемости гриппом и ОРВИ регистрировались с 50-й недели одного календарного года и продолжались до 20-й недели следующего календарного года с наибольшими показателями заболеваемости в январе–марте (Карпова Л. С., Столярова Т. П., Поповцева Н. М., 2018).

Особенно грипп опасен для таких групп риска, как лица пожилого возраста (Герасимов А. Н., Салтыкова Т. С., Шпитонков М. И., 2008; V. Vaguelin, A. Camacho, S. Flasche, 2015) и дети младше 5-ти лет (Гендон Ю. З., Васильев Ю. М., 2011; Никоноров И. Ю., Максакова В. Л., Фельдблюм И. В., Ерофеева М. К., 2014; Карпова Л. С., Пелих Ю. М., Столяров К. А., 2017; Онищенко Г. Г., 2010), так как в отличие от многих ОРВИ характеризуется более тяжелым течением с развитием осложнений (Брико Н.И., 2011; O'Brien M.A., Uyeki T. M., Shay D. K., 2004), необходимостью госпитализаций (Гендон Ю. З., 2009; Сомнина А. А., Смородинцева Е. А., Столяров К. А., 2017; Loughlin J., Poulios N., Napalkov P., 2003; Oh S., Lee J., Kang J., 2010), нередко приводящим к летальным исходам (ВОЗ, 2012; Салтыкова Т. С., 2010; Gilca R., De Serres G., Hamelin M. E., 2011; WHO, 2009).

В последние 10 лет в России наметился рост госпитализации лиц 60-ти лет и старше с тяжелыми острыми респираторными инфекциями (Сомнина А. А., Смородинцева Е. А., Столяров К. А., 2017).

Показатель госпитализации детей в возрасте от шести месяцев до двух лет составил 10,35 на 10 000 госпитализированных детей, от двух до четырех лет – 5,7, в возрастной категории от пяти до 17 лет – 1,12 на 10 000 госпитализированных детей данной возрастной категории (Loughlin J., Poullos N., Napalkov P., 2003; Гендон Ю. З., 2009; Oh C., Lee J., Kang J., 2010), частота осложнений гриппа у детей в возрасте от нуля до четырех лет в 1,69 раза выше, чем у детей 5–14 лет (Брико Н. И., 2011; O'Brien M. A., Uyeki T. M., Shay D. K., 2004).

Вакцинация признана ведущим профилактическим мероприятием в борьбе с гриппом и может предотвратить заболевание у 80–90% детей и взрослых (Запольских А. М., 2014; Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А., 2016; Харит С. М., Рудакова А. В., Усков А. Н., 2017). У привитых болезнь если и развивается, то протекает, как правило, легче: до 80% снижается количество осложнений, на 90% – смертность (Ильина Т. Н., 2009; Полушкина А. В., 2012; Селькова Е. П., Гренкова Т. А., Гудова Н. В., 2014, Фельдблюм И. В., Полушкина А. В., Воробьева Н. Н., 2014; Фельдблюм И. В., Новгородова С. Д., Игнатьев Г. М., 2018). В Свердловской области вакцинопрофилактика гриппа 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 детских и в 8 раз среди взрослых контингентов (Семенова Л. В., 2012).

Степень разработанности темы исследования

Особенности иммунной системы взрослых 60 лет и старше и детей младше двух лет (Бектемиров Т. А., Горбунов М. А., Ельшина Г. А. 2000; Бурцева Е. И., Слепушкин А. Н., Власова Л. Н. и др., 2000; Фельдблюм И. В., Меньшикова М. Г., Маркович Н. И. и др., 2008; Sagawa M., Kojimahara N., Otsuka N. et al., 2011) требуют особых тактики вакцинации и качеств противогриппозной вакцины: иметь «актуальный» состав антигенов, обладать достаточной иммуногенностью, быть ареактогенной, содержать минимально возможное количество антигена в 1 дозе препарата, обеспечивать защиту после минимального числа прививок (Гришин И. С., 2015; Никоноров И. Ю., 2013).

В данных литературы представлены исследования в области создания безопасных и высокоэффективных противогриппозных вакцин для групп риска, идущие по пути включения в вакцины адьювантных систем (Атауллаханов Р. И., 2011; Никифорова А. Н., 2015; Исаенко Е. Ю., Бабич Е. М., Елисеева И. В., 2013), увеличения дозы антигена (Kim J.H., N. Talbot K., Mishina M., 2016), изменения способа введения вакцины (внутрикожный) (Каширина О. С., Черникова М. И., Васильев Ю. М., 2015; Cox M. M., Izikson R., Post P., Dunkle L., 2015; John C.V., Lewis Kristen D.C., Aldiouma D., 2016; Bragazzi L., Orsi A., Ansaldi F., 2016). 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-ти 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 (Бектемиров Т. А., Горбунов М. А., Ельшина Г. А., 2001). Тем не менее, не изучена роль иммуномодулятора азоксимера бромид (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.

В соответствии с целью исследования поставлены следующие **задачи**:

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 при двукратном введении вакцины 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 в возрасте 60-ти 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

Теоретическое значение имеют 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.

Практическая значимость работы заключается в том, что 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 возраста от шести месяцев и старше в рамках Национального календаря профилактических прививок обеспечило достоверное снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ в этой возрастной группе.

Отечественная гриппозная адьювантная инактивированная тривалентная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс может быть использована как препарат выбора при вакцинации лиц от 60-ти 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 исследования

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.

В работе обобщены данные, полученные за период с 2010 по 2016 г.

Положения, выносимые на защиту

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

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 Минздрава России 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.

Положения диссертационной работы представлены 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

Полученные в ходе диссертационного исследования безопасности и эффективности отечественной гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс результаты 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» расширен контингент лиц, вакцинируемых против гриппа; основные положения включены в циклы усовершенствования для врачей-эпидемиологов, используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (акт внедрения от 13 августа 2018); также материалы применяются 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. (акт внедрения от 06 ноября 2018).

Личный вклад автора

Эпидемиологические исследования выполнены автором самостоятельно, в полном объеме проведена систематизация первичной информации, ее анализ и обработка с помощью статистических методов. Автор лично принимала непосредственное участие в исследованиях. Статистическая обработка результатов лабораторных исследований проведена автором самостоятельно. Автором лично проведен клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в группах риска, статистическая обработка фоновых заболеваний участников исследований. Собранные во время исследования данные приведены в систему, проверены, обобщены лично автором и использованы в диссертационной работе.

Публикации

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

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 25 рисунками, 30 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении содержатся данные по актуальности и разработанности темы исследования. Определена цель и задачи, представлены основные положения, научная новизна, описаны теоретическая и практическая значимость, методология, степень достоверности, результаты апробации и практическая значимость. Также приведены данные по личному вкладу автора, публикациям, структуре и объему диссертационной работы.

В первой главе представлен обзор отечественных и зарубежных источников литературы, описывающих эпидемический процесс гриппа и ОРВИ в

России и за рубежом, его проявления в группах риска, результаты использования противогриппозных вакцин разных по антигенной нагрузке, составу (наличию иммуноадаьюванта), способу введения, схеме введения, и особенности применения гриппозных вакцин в группах риска.

Во второй главе представлены материалы, методы, объемы и период исследований. Работа выполнялась 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 (главный врач – Соколова А.С.) в эпидемические сезоны 2010-2012 гг., Муниципального бюджетного учреждения «Центральная городская больница № 7» г. Екатеринбург (главный врач – Барац Е.С.) в эпидемический сезон 2012-2013 гг.. Исследование общего анализа крови проводили в клинической лаборатории Муниципального автономного учреждения «Детская городская клиническая больница №11» г. Екатеринбурга по общепринятой методике (заведующая лабораторией – Кузминых В.С.), сыворотки крови исследовали методом РТГА в ФГБУ «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития России (руководитель – профессор, доктор медицинских наук И.В. Борисевич) и в лаборатории контроля биологических факторов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» (заведующая лабораторией – Дурасова А.Л.), РТГА проводили по стандартной методике.

Материалами для ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости гриппом и ОРВИ в эпидемиологические сезоны 2010-2016 гг. в Свердловской области 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).

Для оценки многолетней динамики заболеваемости населения гриппом и ОРВИ по факторам риска рассчитывали интенсивные показатели заболеваемости на 10 000 возрастной группы: все население, взрослые 15-ти лет и старше, дети 0-2 года, 3-6 лет, 7-14 лет, средний многолетний уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ, его верхняя и нижняя границы, определена прямолинейная тенденция многолетней динамики заболеваемости (по методу Э.Н. Шляхтова, 1983 г.).

Анализ внутригодовой динамики заболеваемости гриппом и ОРВИ проводился ежемесячно, рассчитывали интенсивные показатели заболеваемости на 10 000 в возрастных группах населения, а также понедельно в сравнении с пороговыми значениями для Свердловской области (методические рекомендации, МР 3.1.2.0005–10).

Для оценки этиологической структуры возбудителей гриппа и ОРВИ были использованы результаты дозорного и диагностического мониторинга. Всего обследовано 17 816 человек с диагнозом «грипп» и «ОРВИ», у которых были взяты мазки из носоглотки; проведено 92 799 исследований методом ПЦР в лаборатории контроля биологических факторов ФГБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», из общего количества положительных результатов рассчитывали удельный вес каждого возбудителя.

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.); охват прививками в разных возрастных группах рассчитан с помощью аппаратно-программного продукта «Прививки» (9 836 838 прививок). Оценку эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики гриппа проводили на основании сопоставления суммарной заболеваемости гриппом в исследуемой (привитое население) и контрольной (не привитое население) группах, в разрезе возрастных групп.

Эпидемиологическая оценка эффективности вакцины Гриппол® плюс была изучена в ходе проспективного исследования в группе лиц 60-ти лет и старше, в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг. В течение 6-ти 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).

Проведена оценка реактогенности и иммунологической эффективности противогриппозной вакцины «Гриппол® плюс» у лиц 60 лет и старше (n=721). Вакцина гриппозная адьювантная инактивированная тривалентная полимер-субъединичная производства ООО «НПО Петровакс Фарм» включает протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), связанные с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадьювантом N-оксидированным производным поли-1,4-этиленпиперазина (Полиоксидоний®). В объеме 0,5 мл содержится 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 Полиоксидоний® в фосфатно-солевом буфере. В состав вакцины входили штаммы, рекомендованные ВОЗ на сезон 2012-2013 гг.

В целях изучения влияния перорального иммуномодулятора на повышение иммуногенности гриппозной вакцины в группе риска лиц 60-ти лет и старше в группе 2 (n=241) совместно с вакциной применялся препарат Полиоксидоний® (активное вещество – азоксимера бромид) – таблетки 12 мг производства ООО «НПО Петровакс Фарм», – который принимали 5 дней до вакцинации 2 раза в день под язык. В группе 3 (n=239) применяли препарат плацебо. Дизайн исследования – открытое проспективное типа «случай-контроль», рандомизированное в основной группе по двум схемам вакцинации с ослеплением по конечным точкам.

Для оценки реактогенности и безопасности за привитыми проводили наблюдение 30 минут после прививки, в течение 5 дней и далее в течение 6 месяцев после вакцинации. Все участники вели дневники. Регистрировали местные (объективные и субъективные) и системные реакции, оценивали их по степени выраженности и продолжительности, наблюдали за жизненно важными показателями (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела, частота дыхания) во всех трех группах лиц 60 лет и старше. Результаты фиксировались в индивидуальных регистрационных картах (721 карт).

Для оценки антигенной активности вакцины Гриппол® плюс и влияния азоксимера бромида на ее повышение исследовали парные сыворотки (1 375 сывороток) в РТГА (реакция торможения гемагглютинации) по общепринятой методике (до вакцинации, на 21–28-й день и через шесть месяцев после вакцинации). Иммунологическая эффективность вакцины оценивалась согласно требованиям международных стандартов СРМР к показателям эффективности гриппозных вакцин Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам. Если гриппозная вакцина соответствует, по крайней мере, одному из критериев – уровню серопротекции (доля лиц с защитными титрами АТ), уровню сероконверсии (доля лиц с 4-кратным приростом титров АТ), фактору сероконверсии (кратность нарастания титров АТ) – то такая вакцина считается иммуногенной.

В целях проведения сравнительной оценки реактогенности, иммунологической активности отечественной гриппозной адьювантной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины Гриппол® плюс у детей с 6-ти месяцев до 2-х лет при однократной и двукратной вакцинации

с интервалом в 4 недели в объеме 0,25 и 0,5 мл проведена вакцинация 140 детей в возрасте с 6 месяцев до 2 лет включительно. Дизайн исследования – рандомизированное, двойное слепое контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах.

Для оценки реактогенности вакцины за привитыми проводили наблюдение в течение 30 минут и 21 день после 1 и 2 вакцинации, в целом не менее 1,5 месяцев. Регистрировали местные и системные реакции, их оценивали по степени выраженности и продолжительности. Результаты фиксировались в индивидуальных регистрационных картах (140 карт).

Для оценки безопасности вакцины у детей 6 мес. – 2 лет были забраны образцы крови до вакцинации, на 3-й день после 1 и 2 вакцинации, проанализированы лабораторные показатели общего анализа крови: уровень гемоглобина, число эритроцитов и лейкоцитов, СОЭ, по общепринятой методике (139 образцов крови). Для оценки иммуногенности у привитых проводился забор крови до вакцинации и через 21 день после 1-й и 2-ой вакцинаций, РТГА проводилась по общепринятой методике (379 сывороток).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программных продуктов Intel® Pentium® (Windows 7 Профессиональная) с помощью пакета прикладных программ Microsoft® Office 2010, «Statistica 6.0». Нормальность распределения данных оценивалась с помощью теста Шапиро-Уилка; при нормальном распределении описание количественных признаков было проведено с помощью среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка среднего, при ненормальном (непараметрическом) – с помощью медианы (25-75 перцентиль); изменение количественных параметров при анализе различий в любой точке исследования, по сравнению с исходным значением, – с помощью парного t-критерия Стьюдента (для независимых выборок) и парного t-критерия Стьюдента (для связанных выборок); сравнение частоты событий в несвязанных выборках (исходно или в любой точке исследования) выполнено с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой по Йейтсу при множественных сравнениях, если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление меньше 5, то для анализа использовался точный критерий Фишера. 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). Критический уровень достоверности принимался равным 0,05.

В третьей главе приведены результаты исследования эпидемического процесса гриппа и ОРВИ в период 2010-2016 гг. в Свердловской области. Показатели заболеваемости населения зарегистрированы в пределах среднего многолетнего уровня ($197,0 \pm 13,4$ 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 1).

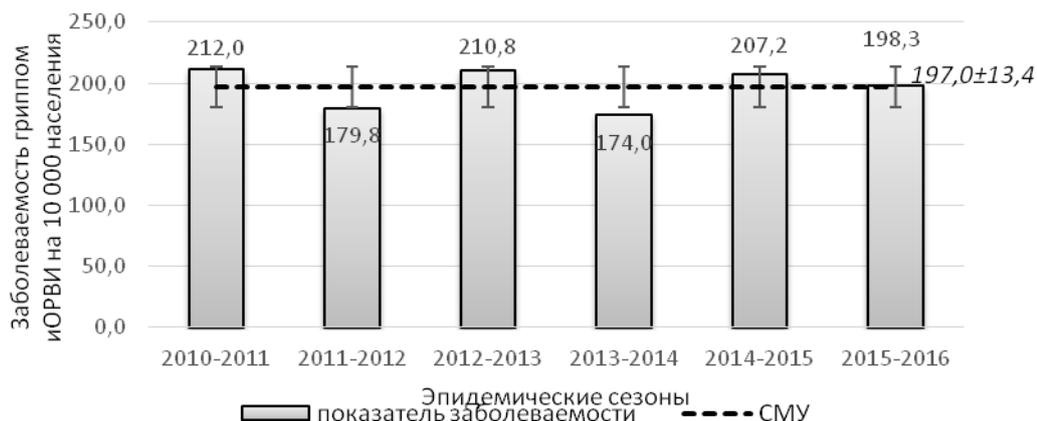


Рисунок 1 –Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ населения Свердловской области

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 1).

Внутригодовая динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ по среднемноголетним данным приходилась на январь, февраль и март, в эти же месяцы зарегистрированы недельные пики заболеваемости гриппом и ОРВИ (Таблица 1), кроме сезона 2013-2014 гг., когда пик эпидемии пришелся на апрель.

Этиологически сезоны 2010–2011, 2012–2013 и 2015–2016 гг. связаны с циркуляцией штамма вируса гриппа А(Н1N1)pdм09 – 80,0%, 62,0% и 71,0%, пиковые значения недельной заболеваемости 136,6 (на пятой 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 1). В эпидемический сезон 2012-2013 гг. зарегистрировано два периода эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ, второй связан с циркуляцией штамма вируса гриппа В (27,0%).

В сезонах 2011–2012 и 2013–2014 гг. циркулировали штаммы вируса гриппа А (H3N2) – 87,0% и 60,0%, 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 1).

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 (H3N2) (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 1).

Во всех исследуемых эпидемических сезонах первыми в эпидемический процесс вовлекались дети 0-2 лет, на две недели раньше всего населения, в эпидемическом сезоне 2013-2014 гг. у детей данной возрастной группы превышение эпидемического порога зарегистрировано на второй неделе, что на 12 недель раньше, чем среди всего населения (Таблица 1).

Таблица 1 – 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 г.	1 дети 0-2 г.	1 дети 0-2 г. 3-6 л.	2 дети 0-2 г., 3-6 л.	1 дети 0-2 г.	1 дети 0-2 г., 3-6 л.
Продолжительность эпидемии (нед.)	6	1	8*	3	10 *	4
Доля переболевших среди всего населения (%)	6,5	1,1	6,2	1,6	8,2	4,7
Летальные случаи (абс.)	9	–	7	1	2	5

Примечание: *– две волны эпидемического подъема за сезон.

В исследуемых сезонах дети продолжали оставаться ведущей возрастной группой по риску заболевания гриппом и ОРВИ: 0-2 года (средний многолетний показатель на 10 000 контингента – 1 242,9±62,8), 3-6 лет – 1 069,3±61,2, 7-14 лет – 454,3±45,4. Средний многолетний показатель заболеваемости детей 0-2 года в

6,3 раза выше, чем у всего населения ($197,0 \pm 13,4$), и в 16,3 раза выше, чем у взрослых ($76,4 \pm 7,4$; $p=0,007$). За 6 эпидемических сезонов было 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), летальных случаев в группе детей 0-2 года не было. Число случаев смерти от гриппа на 100 000 заболевших гриппом и ОРВИ у взрослых 15 лет и старше – 0,75, у взрослых 60 лет и старше – 2,3, что выше в 3,06 раза ($p=0,006$).

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 раза, 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 сравнении с допрививочным периодом в 182,9 раза (среднемноголетний уровень заболеваемости гриппом на 100 тысяч населения в период 2010–2016 гг. – $24,3 \pm 8,6$, в период 1987–1993 гг. – $4446,6 \pm 657,7$; Рисунок 2).

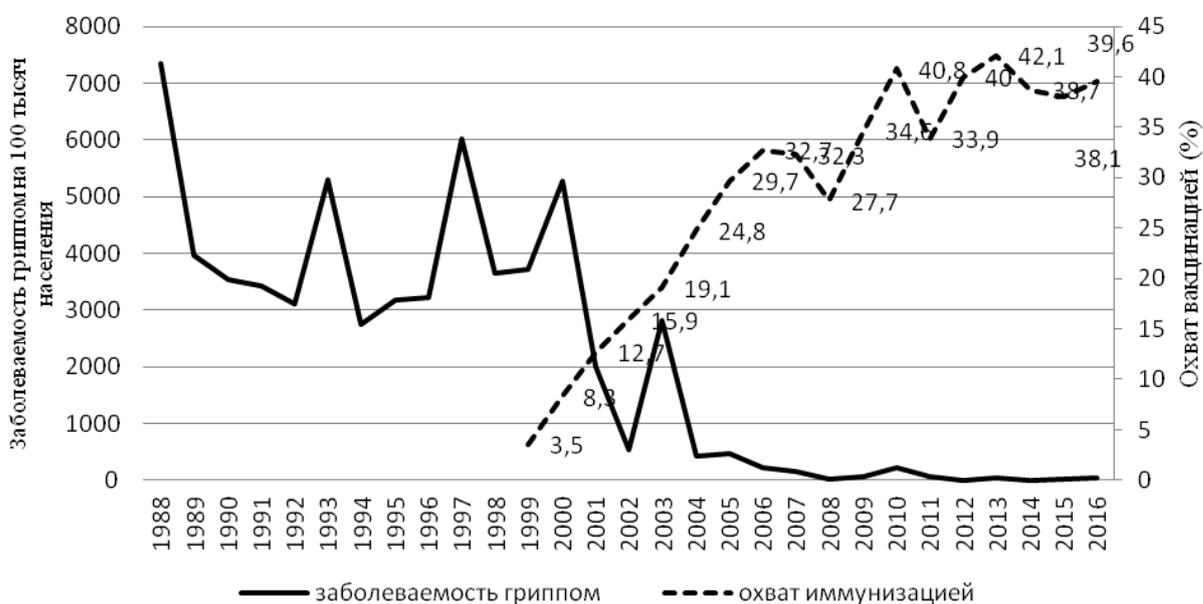


Рисунок 2 – Динамика охвата населения Свердловской области вакцинацией от гриппа и заболеваемость гриппом с 1988 по 2016 гг.

Плановая вакцинация детского населения с шестимесячного возраста от гриппа была включена в Национальный календарь профилактических прививок к сезону 2013–2014 гг. Средний многолетний показатель заболеваемости гриппом и

ОРВИ среди 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 (χ^2 ; $p=0,019$).

Показатели заболеваемости гриппом и ОРВИ среди лиц 60-ти 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 (χ^2 ; $p=0,001$). 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).

В четвертой главе приведена оценка безопасности, реактогенности и иммунологической эффективности вакцины Гриппол® плюс у детей с 6 месяцев до 2 лет. В объеме 0,5 мл привито 70 детей (средний возраст – 18 ± 7 месяцев), при этом мальчиков – 36 (51%), девочек – 34 (49%). Вакциной Гриппол® плюс 0,25 мл привито также 70 детей (средний возраст – 19 ± 7 месяцев), при этом мальчиков – 35 (50%), девочек – 35 (50%).

Оценка местных реакций по частоте выявления после 1-ой и 2-ой вакцинаций в объеме по 0,25 и 0,5 мл значимых отличий не выявило. Все местные реакции были слабыми (не более 10 мм в диаметре), сохранялись не более 3-х дней и разрешались самостоятельно. Ни в одной группе не было зарегистрировано осложненных местных реакций.

Системные реакции зарегистрированы в $10,2\% \pm 2,6$ после первой вакцинации, $3\% \pm 1,5$ при повторной вакцинации, что статистически достоверно ниже ($p<0,05$). Количество лиц с недомоганием зарегистрировано достоверно меньше среди детей, привитых в объеме 0,25 мл в сравнении с привитыми в объеме 0,5 мл ($p<0,05$). Системные реакции длились не более нескольких часов, не требовали дополнительного медицинского вмешательства. Разница между частотой выявления лиц с системными реакциями между группами привитых в объемах 0,25 мл и 0,5 мл статистически недостоверна ($p>0,05$).

Значимых различий между числом детей с местными и общими реакциями в группах с исследуемыми объемами по 0,25 мл и 0,5 мл после первой и второй вакцинациями не выявлено ($p>0,05$).

Безопасность вакцины Гриппол плюс оценивалась по результатам общего анализа крови, который до и после вакцинации показал, что все значения соответствовали возрастным нормам в обеих группах, статистически достоверной разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

По результатам исследований парных сывороток (взятых до вакцинации, на 21–28-й день после первой вакцинации), у детей привитых в объемах 0,25 мл и 0,5 мл показатели 4-кратного прироста титров антител 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 2).

Таблица 2– Результаты исследования сывороток привитых детей от шести месяцев до двух лет, взятых до вакцинации и через 21 день после первой вакцинации

Штаммы вируса гриппа	Объем вакцины Гриппол® плюс/число парных сывороток	С 4-кратным приростом титров антител (из них). 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)-подобный	0,25 мл n=61	57,4	15,1	48,5	3,2	62,3
	0,5 мл n=50	40,0	22,7	33,9	1,5	52,0
А/Perth/16/2009 (H3N2)-подобный	0,25 мл n=61	32,8	5,9	12,7	2,1	21,3
	0,5 мл n=50	30,0	8,7	13,4	1,5	22,0
В/Brisbane/60/2008-подобный	0,25 мл n=61	19,7	7,9	13,4	1,7	19,7
	0,5 мл n=50	18,0	11,3	12,0	1,1	18,0

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 3). После двукратной вакцинации в объеме 0,5 мл показатели иммуногенности также соответствуют критериям, за исключением показателя по серопротекции к штамму вируса гриппа В (61,2%) (Таблица 3).

По результатам оценки иммуногенности можно рекомендовать двукратную иммунизацию с интервалом 4 недели вакциной Гриппол® плюс в объеме по 0,25 мл, которая по показателям иммуногенности не уступает объему 0,5 мл, при этом доказана менее выраженная реактогенность для использования у детей от шести месяцев и старше.

Таблица 3– Результаты исследования сывороток привитых детей от 6 месяцев до 2 лет, взятых до вакцинации и через 21 день после второй вакцинации

Штаммы вируса гриппа	Объем вакцины Гриппол® плюс. Число парных сывороток	Из них с 4-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)-подобный	0,25 мл n=59	72,9	14,7	77,1	5,2	88,1
	0,5 мл n=49	59,2	22,4	77,8	3,5	85,7
A/Perth/16/2009 (H3N2)-подобный	0,25 мл n=59	86,4	6,0	43,9	7,4	71,2
	0,5 мл n=49	71,4	8,7	47,4	5,5	71,4
B/Brisbane/60/2008-подобный	0,25 мл n=59	78,0	7,8	46,1	5,9	72,9
	0,5 мл n=49	61,2	11,5	31,0	2,7	61,2

Плановая вакцинация детского населения с шестимесячного возраста от гриппа началась в Свердловской области в сезоне 2013-2014 гг., что 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 ($R^2 = 0,798$) с высокой степенью достоверности тенденции (Рисунок 3).

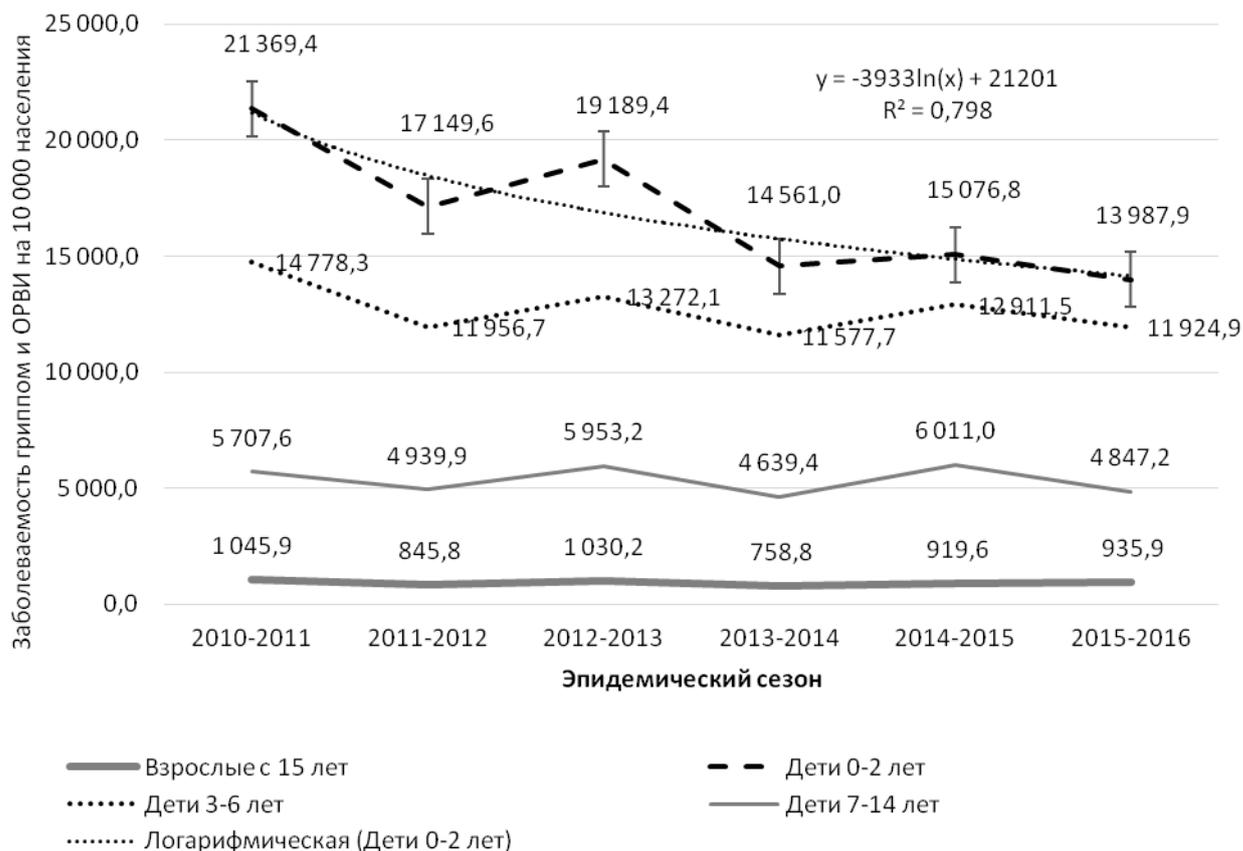


Рисунок 3– Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ в разрезе возрастных групп

В пятой главе описано исследование реактогенности, иммунологической и клинико-эпидемиологической эффективности вакцины Гриппол® плюс при сочетанном применении иммуномодулятора азоксимера бромида у лиц 60-ти лет и старше.

Всего местные реакции встречались у 17,43% вакцинируемых, получивших азоксимера бромид, и у 15,90% привитых, получивших плацебо ($p > 0,05$) слабой степени выраженности, кроме инфильтрата средней степени у 1 пациента. Ни в одной группе вакцинированных не было зафиксировано осложненных местных реакций. Единичные температурные реакции слабой степени были отмечены в обеих группах, число которых статистически не различалось ($p > 0,05$).

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-ти лет и старше в отношении всех 3 штаммов вируса гриппа (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты исследования сывороток крови, взятых у лиц 60 лет и старше до вакцинации и через 21–28 дней после вакцинации

Штаммы вируса гриппа	Группа (число парных сывороток)	Из них с 4-х кратным приростом титров антител. Норма $\geq 30\%$	СГТА		Кратность нарастания титров антител. Норма $\geq 2,0$	Кол-во лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше, Норма $\geq 60\%$
			До вакцинации	После вакцинации		
A/California/7/2009(H1N1)-подобный	2-я группа (n= 235)	68,9	13	80	6,2	78,7
	3-я группа (n= 236)	67,8	12	78	6,5	78,8
A/Victoria/36/2011(H3N2)-подобный	2-я группа (n= 235)	43,0	20	58	2,9	73,6
	3-я группа (n= 236)	49,2	16	55	3,4	67,4
B/Wisconsin/1/2010-подобный	2-я группа (n= 235)	42,1	19	50	2,6	80,0
	3-я группа (n= 236)	39,0	19	49	2,6	79,7

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. Вакцина «Гриппол[®] плюс» через 6 месяцев соответствовала международным стандартам: к штамму A/California/7/2009(H1N1) – по всем 3-м показателям; к штамму A/Victoria/36/2011(H3N2) во 2-ой группе по показателю сероконверсии – 30,7%, при СГТА 1/38, что в 1,9 раза выше, чем до вакцинации, в 3-й группе – по 2-м показателям: сероконверсии – 33,8%, и кратности нарастания титров антител – 2,2, при СГТА – 1/35; к штамму B/Wisconsin/1/2010 – по показателю серопротекции для обеих групп: защитный уровень антител во 2-й группе сохранялся у 61,5%, в 3-й группе – у 60,0% (Таблица 5).

В течение 6 месяцев исследования у участников собирали сведения обо всех случаях заболеваний ОРВИ, включая грипп. В первой группе у 24,07% участников зарегистрированы случаи ОРВИ, во второй и третьей группах случаев ОРВИ зарегистрировано 10,37% и 15,06% соответственно (Таблица 6).

Таблица 5 – Результаты исследования сывороток крови, взятых у лиц 60 лет и старше до вакцинации и через 6 месяцев после вакцинации

Штаммы вируса гриппа	Группа Число парных сывороток	Из них с 4-х кратным приростом титров антител. Норма $\geq 30\%$	СГТА		Кратность нарастания титров антител. Норма $\geq 2,0$	Кол-во лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше. Норма $\geq 60\%$
			До вакцинации	После вакцинации		
A/California/7/2009(H1N1)-подобный	2-я группа (n= 231)	51,1	13	47	3,6	59,3
	3-я группа (n= 225)	55,1	12	52	4,3	64,4
A/Victoria/36/2011(H3N2)-подобный	2-я группа (n= 231)	30,7	20	38	1,9	58,0
	3-я группа (n= 225)	33,8	16	35	2,2	53,3
B/Wisconsin/1/2010-подобный	2-я группа (n= 231)	21,2	19	33	1,7	61,5
	3-я группа (n= 225)	29,3	19	35	1,8	60,0

Таблица 6– Частота эпизодов ОРВИ 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: * – $p < 0,05$ – значимые отличия по сравнению с группой 1.

Статистической разницы при сравнении второй и третьей групп не выявлено ($p > 0,05$). 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 6.

Для анализа влияния азоксимера бромида на антигенную активность вакцины Гриппол® плюс сравнивалась динамика титров антител и СГТА, показатели сероконверсии и серопротекции, фактор сероконверсии в группах 2 и 3. Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий между показателями иммуногенности в группах ($p > 0,05$), предварительный прием азоксимера бромида не оказывает влияния на показатели иммуногенности вакцины.

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 раза.

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-ти 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 объеме 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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России

1. Оценка безопасности, иммунологической и эпидемиологической эффективности отечественной полимер-субъединичной адьювантной гриппозной вакцины у лиц 60 лет и старше / В.В. Романенко, **Т.В. Чебыкина**, А.В. Анкудинова, И.В. Осипова, Д.А. Лиознов, С.Ю. Марцевич, А.С. Килячина // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. – № 3. – С. 76–82.

2. Результаты клинического исследования по оценке безопасности и эффективности полимер-субъединичной адьювантной гриппозной вакцины при сочетанном применении иммуномодулятора у лиц 60 лет и старше / В.В. Романенко, И.В. Осипова, Д.А. Лиознов, С.Ю. Марцевич, А.В. Анкудинова, **Т.В.**

Чебыкина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 63–71.

3. 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, **Т.В. Чебыкина**, Л.Ю. Спесивцева // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 48–52.

4. Результаты клинического исследования профиля безопасности и эффективности гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины «Гриппол® плюс» для детей от 6 месяцев до 3 лет / В.В. Романенко, А.В. Анкудинова, О.Ю. Аверьянов, **Т.В. Чебыкина**, Л.Ю. Спесивцева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – № 5. – С. 75–78.

5. Отечественная инактивированная субъединичная вакцина «Гриппол® плюс»: безопасность и эффективность у детей от 6 месяцев до 3 лет / В.В. Романенко, А.В. Анкудинова, О.Ю. Аверьянов, **Т.В. Чебыкина**, Л.Ю. Спесивцева // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 44–47.

6. Климин, В.Г. Стратегия развития системы вакцинопрофилактики в Свердловской области / В.Г. Климин, В.В. Романенко, **Т.В. Чебыкина** // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – Т. 48, № 5. – С. 49–53.

В научных изданиях вне перечня ВАК при Минобрнауки России

7. **Чебыкина, Т.В.** Важность партнерских взаимоотношений между врачом и пациентом при вакцинации / Т.В. Чебыкина, О.П. Ковтун, О.Ю. Аверьянов // Правовые вопросы в здравоохранении. – 2013. – № 8. – С. 82–87.

8. Аверьянов, О.Ю. Значение партнерских взаимоотношений между врачом и пациентами при внедрении массовых профилактических технологий (на примере организации вакцинопрофилактики гриппа в детской поликлинике / О.Ю. Аверьянов, О.П. Ковтун, **Т.В. Чебыкина** // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2012. – № 25. – С. 7-10.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CPMP	Committee of patent medical products – комитет по патентованным медицинским продуктам
GLM	generalized linear models
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИЭЭ	индекс эпидемиологической эффективности
НПО	Научно производственное объединение
ООО	общество с ограниченной ответственностью
ОРВИ	острые респираторные вирусные инфекции
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СГТА	средняя геометрическая титра антител
РТГА	реакция торможения гемагглютинации
СМУ	средний многолетний уровень
ФГБОУ	Федеральное государственное бюджетное образовательное
ВО УГМУ	учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»
ФБУЗ	Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения

Научное издание

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук