

Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной субъединичной гриппозной вакцины Совигрипп® при иммунизации детей и подростков

И.В.Фельдблум¹, В.В.Романенко², А.В.Бикмиева¹, Н.И.Маркович³, О.А.Перминова⁴,
А.Е.Ершов⁵, Д.М.Трофимов⁵, Ю.А.Галатонова⁵, Е.И.Цветкова⁶, А.В.Анкудинова⁷

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера, Пермь, Российская Федерация;

²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация;

³Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья населения, Пермь, Российская Федерация;

⁴Городская детская клиническая поликлиника №5, Пермь, Российская Федерация;

⁵Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

⁶Детская городская клиническая больница №11, Екатеринбург, Российская Федерация;

⁷Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Роспотребнадзора, Екатеринбург, Российская Федерация

В статье представлены результаты проспективного контролируемого рандомизированного исследования по изучению реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной субъединичной гриппозной вакцины Совигрипп® при иммунизации детей и подростков. Установлена низкая реактогенность, высокий профиль безопасности и иммуногенности вакцины Совигрипп®.

Ключевые слова: безопасность, гриппозная вакцина, дети, иммуногенность, подростки, реактогенность, Совигрипп®

Для цитирования: Фельдблум И.В., Романенко В.В., Бикмиева А.В., Маркович Н.И., Перминова О.А., Ершов А.Е., Трофимов Д.М., Галатонова Ю.А., Цветкова Е.И., Анкудинова А.В. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной субъединичной гриппозной вакцины Совигрипп® при иммунизации детей и подростков. 2017; 12(5): 61–66. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-5-61-66

Evaluation of reactogenicity, safety and immunogenicity of the Russian subunit influenza vaccine Sovigripp for immunization of children and adolescents

I.V.Feldblyum¹, V.V.Romanenko², A.V.Bikmиеva¹, N.I.Markovich³, O.A.Perminova⁴,
A.E.Ershov⁵, D.M.Trofimov⁵, Yu.A.Galatonova⁵, E.I.Tsvetkova⁶, A.V.Ankudinova⁷

¹Academician E.A.Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation;

²Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

³Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation;

⁴City Children's Clinical Polyclinic No 5, Perm, Russian Federation;

⁵Microgen Scientific Industrial Company for Immunobiological Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

⁶Pediatric City Clinical Hospital No 11, Yekaterinburg, Russian Federation;

⁷Yekaterinburg Scientific Research Institute of Viral Infections of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russian Federation

Для корреспонденции:

Фельдблум Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А.Вагнера

Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Телефон: (342) 218-1668

E-mail: irinablum@mail.ru

Статья поступила 06.06.2017 г., принята к печати 10.10.2017 г.

For correspondence:

Irina V. Feldblyum, MD, PhD, DSc in medicine, Professor, Head of the Department of Epidemiology with the Course of Hygiene and Epidemiology of Additional Professional Education Faculty of Academician E.A.Wagner Perm State Medical University

Address: 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation

Phone: (342) 218-1668

E-mail: irinablum@mail.ru

The article was received 06.06.2017, accepted for publication 10.10.2017

The article presents results of the prospective controlled randomized study of reactogenicity, safety and immunogenicity of the Russian subunit influenza vaccine Sovigripp for immunization of children and adolescents. A low reactogenicity and high safety and immunogenicity profile of Sovigripp vaccine has been established.

Key words: influenza vaccine, Sovigripp, reactogenicity, safety, immunogenicity, children, adolescents

For citation: Feldblyum I.V., Romanenko V.V., Bikmieva A.V., Markovich N.I., Perminova O.A., Ershov A.E., Trofimov D.M., Galatonova Yu.A., Tsvetkova E.I., Ankudinova A.V. Evaluation of reactogenicity, safety and immunogenicity of the Russian subunit influenza vaccine Sovigripp for immunization of children and adolescents. *Vopr. prakt. pediatrii*. (Clinical Practice in Pediatrics). 2017; 12(5): 61–66. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2017-5-61-66

Проблема профилактики гриппа и ОРВИ является одной из приоритетных задач педиатрической службы [1–3]. В структуре детской инфекционной заболеваемости около 70% составляют грипп и острые респираторные инфекции [4, 5]. Известно, что грипп у детей протекает намного тяжелее, чем у взрослых, у них чаще развиваются осложненные формы заболевания. Дети также служат основным источником возбудителя инфекции для окружающих, особенно в условиях организованных коллективов (школ, детских дошкольных образовательных организаций и т.п.), где такие факторы как скученность и перемешивание способствуют быстрому распространению инфекции [6, 7].

Признанной во всем мире мерой борьбы с гриппом является вакцинопрофилактика [8–11], которая сочетает в себе такие свойства как безопасность, высокая специфичность, профилактическая и экономическая эффективность.

Для специфической профилактики гриппа используются живые и инактивированные гриппозные вакцины. При этом предпочтение отдается инактивированным вакцинам как наиболее безопасным. В свою очередь, среди инактивированных вакцин наиболее безопасными считаются субъединичные вакцины, так как содержат лишь высокоочищенные поверхностные антигены вируса и характеризуются минимальной реактогенностью по сравнению с цельновирионными и расщепленными вакцинами [12]. Однако иммуногенность вакцин на основе высокоочищенных антигенов не всегда бывает достаточной, особенно для детей и лиц пожилого возраста. Для увеличения иммуногенности таких вакцин в ряде случаев при их конструировании используются адъюванты, вещества, способные повысить иммунный ответ, увеличить скорость его формирования и длительность сохранения [13].

В 2010 г. ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России была разработана новая гриппозная инактивированная субъединичная вакцина Совигрипп®, содержащая в своем составе адъювант Совидон. Вакцина Совигрипп® успешно прошла этап доклинических исследований, клинические исследования с участием взрослого контингента (18–60 лет), а также старшей возрастной группы (старше 60 лет), и была рекомендована для проведения клинических исследований с участием детей.

Целью настоящего исследования явилось изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной инактивированной субъединичной вакцины против гриппа Совигрипп® при иммунизации подростков и детей.

Клинические исследования III фазы с участием детей в возрасте от 6 до 17 лет проведены в соответствии с протоколом клинического исследования на базе Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (г. Пермь) и Детской городской клинической

больницы №11 (г. Екатеринбург). Дизайн исследования – проспективное простое слепое контролируемое рандомизированное, проводимое в параллельных группах. В качестве препарата сравнения была использована гриппозная тривалентная полимер – субъединичная вакцина Гриппол.

В рамках данного клинического исследования было провакцинировано 98 подростков в возрасте от 12 до 17 лет (из них 49 подростков были иммунизированы вакциной Совигрипп®, 49 подростков – вакциной Гриппол). После завершения периода наблюдения за подростками в возрасте 12–17 лет в исследование было включено 100 детей в возрасте 6–11 лет (50 детей было иммунизировано вакциной Совигрипп®, 50 детей – вакциной Гриппол).

Критериями включения в исследование были следующие: подписанное добровольное информированное согласие родителя (или законного представителя) на участие ребенка в исследовании, а также подписанное добровольное информированное согласие подростка (для подростков в возрасте 14–17 лет); способность и готовность выполнять требования протокола (приходить на визиты, вести дневник самонаблюдения); для девочек, живущих половой жизнью обязательным условием для участия в исследовании были отрицательный результат теста на беременность (при менархе в анамнезе) и использование средств контрацепции в течение всего периода проведения исследования.

Критериями невключения в исследование явились: вакцинация любой гриппозной вакциной менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; наличие в анамнезе аллергических реакций на компоненты вакцины и куриный белок; вакцинация любой живой вакциной менее чем за 30 дней до включения в исследование и любая планируемая профилактическая вакцинация менее чем через 30 дней после включения в исследование; длительное применение иммунодепрессантов или других иммуномодулирующих препаратов в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию; любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние; онкологические заболевания, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция; данные о том, что ребенок или кто-то из членов его семьи состоит на учете в туберкулезном, наркологическом или психоневрологическом диспансере; наличие острых заболеваний на момент включения в исследование; выраженные врожденные дефекты, серьезные сопутствующие заболевания или патологические состояния, не указанные выше, которые, по мнению исследователя, могли бы исказить результаты исследования.

Перед началом вакцинации проводили подробный сбор анамнеза, термометрию, измерение артериального давления, подсчет частоты дыхательных движений и сердечных сокращений. После предварительного клинико-инструмен-

тального и лабораторного обследования были отобраны дети, соответствовавшие критериям включения в исследование.

Исследование включало в себя отбор добровольцев согласно критериям включения, подписание информированного согласия, вакцинацию против гриппа (однократно, внутримышечно в дельтовидную мышцу, в дозе 0,5 мл) и активное наблюдение за привитыми в поствакцинальном периоде с целью оценки безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины.

Реактогенность вакцины оценивали по наличию местных и общих поствакцинальных реакций, степени их выраженности и продолжительности. Активное наблюдение за привитыми проводили в течение первых 20 минут, через 2 часа и в течение последующих 7 дней поствакцинального периода. На 8-й день после иммунизации родители и подростки получали на руки дневник самонаблюдения, в который с 8-го по 21-й день вносили данные о состоянии здоровья в соответствии с указанными в дневнике самонаблюдения критериями (наличие поствакцинальных реакций и нежелательных явлений).

Системные поствакцинальные реакции оценивались по степени повышения температуры тела и выраженности проявлений интоксикации; слабой системной реакцией считали повышение температуры тела до 37,50С при отсутствии симптомов общей интоксикации, средней – температуру от 37,6 до 38,50С с умеренно выраженными симптомами интоксикации и сильной – температуру более 38,6 0С с ярко выраженными симптомами интоксикации.

Местные поствакцинальные реакции оценивались по степени выраженности гиперемии и размеру инфильтрата. Слабой местной реакцией считали гиперемию диаметром менее 5 см или инфильтрат в месте инъекции менее 2,5 см, средней – гиперемию диаметром более 5 см или инфильтрат от 2,6 до 5 см, сильной – гиперемию более 8 см и инфильтрат более 5 см.

Безопасность вакцины оценивали в динамике по показателям общеклинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи (на скрининговом визите, 2-й и 21-й день после вакцинации) и уровню IgE в сыворотке крови (на 2-й и 21-й день) с расчетом среднеарифметических значений. Общеклинические исследования крови включали определение уровня гемоглобина и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), форменных элементов и лейкоцитарной формулы. При биохимических исследованиях определяли уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, билирубина, общего белка, мочевины, креатинина и С-реактивного белка. Содержание сывороточного IgE определяли методом иммуноферментного анализа. Общий анализ мочи предусматривал определение ее удельного веса, кислотности, уровней белка, глюкозы, лейкоцитов и эритроцитов.

Иммуногенность вакцины изучали в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по стандартной методике на базе вирусологической лаборатории федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» (г.Екатеринбург) путем определения в сыворотке крови привитых антител к вирусу гриппа типов А(Н1N1), А(Н3N2) и В с расчетом уровня серопротекции, сероконверсии и фактора сероконверсии. Уровень сероконверсии определяли по числу привитых, у которых исходный

титр противогриппозных антител увеличился после иммунизации в 4 и более раза, уровень серопротекции – по числу детей, у которых титр антител после вакцинации составлял 1:40 и выше. Фактор сероконверсии рассчитывали как кратность увеличения средних геометрических титров антител к концу периода наблюдения (21-й день после вакцинации) по сравнению с фоновым уровнем. Для оценки иммуногенности гриппозных вакцин у детей за основу брали международные критерии, принятые для взрослых: четырехкратные сероконверсии по сравнению с фоновыми значениями (не менее чем у 40% привитых); уровень серологической защищенности (доля лиц с защитным титром антител более 1 : 40), не менее чем у 70% привитых; кратность прироста титров антител по сравнению с фоновыми значениями (не менее 2,5).

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica (версия 6.1) и электронные таблицы Microsoft Excel с использованием теста t-распределения Стьюдента. Сравнительный анализ долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия Пирсона χ^2 . При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартное отклонение. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез о существовании различий между исследуемыми группами был принят равным 0,05.

При наблюдении за подростками (12–17 лет) в поствакцинальном периоде было зарегистрировано 12 реакций ($24,5 \pm 4,5\%$) у привитых вакциной Совигрипп® и 11 реакций ($22,4 \pm 4,3\%$) у привитых вакциной Гриппол ($p > 0,05$).

Таблица 1. Степень выраженности поствакцинальных реакций, зарегистрированных у подростков (в возрасте 12–17 лет) в первые три недели после иммунизации

Исследуемые группы	Количество зарегистрированных реакций																	
	местные реакции						системные реакции						комбинированные реакции					
	слабые		средние		сильные		слабые		средние		сильные		слабые		средние		сильные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа наблюдения (n = 49)	9	18,4 ± 5,5	–	–	–	–	1	2,0 ± 2,0	–	–	–	–	2	4,1 ± 2,8	–	–	–	–
Группа сравнения (n = 49)	9	18,4 ± 5,5	–	–	–	–	2	4,1 ± 2,8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 2. Иммуногенность исследуемых вакцин при иммунизации подростков в возрасте 12-17 лет

Исследуемые группы	Подтипы вируса гриппа	Число лиц с 4-кратным приростом титров антител (уровень сероконверсии) N ≥ 40%* %	Кратность прироста титров антител на 21 сутки по сравнению с исходным уровнем (фактор сероконверсии) N ≥ 2,5*	Число лиц с защитными титрами антител (>1:40) на 21 сутки после иммунизации (уровень серопротекции) N ≥ 70%*
Группа наблюдения	A (H1N1)	73,5	4,6	87,8
	A (H3N2)	67,3	3,9	83,7
	B	46,9	2,8	71,4
Группа сравнения	A (H1N1)	87,8	4,7	91,8
	A (H3N2)	67,3	3,5	85,7
	B	65,3	3,3	73,5

*Требования к основным параметрам иммуногенности Европейского Комитета патентованных лекарственных препаратов CPMP EMEA (Committee for Proprietary Medicinal Products European Medical Evaluation Association CPMP EMEA).

Поствакцинальные реакции как в группе привитых вакциной Совигрипп®, так и в группе привитых вакциной Гриппол, характеризовались местными клиническими проявлениями слабой степени выраженности. В единичных случаях наблюдались системные и комбинированные реакции, которые были отнесены к категории слабых по степени выраженности (табл. 1).

По результатам анализа записей в дневниках самонаблюдения у 6 подростков (12,2 ± 4,7%), иммунизированных вакциной Совигрипп®, и у 6 подростков (12,2 ± 4,7%), иммунизированных вакциной Гриппол, в поствакцинальном периоде отмечалось присоединение интеркуррентных заболеваний, которые сопровождались симптомами, схожими с острыми респираторными заболеваниями (головная боль, насморк, кашель, субфебрильная температура), и были расценены как явления, не имеющие связи с вакцинацией.

При анализе общеклинических показателей крови существенных изменений в динамике наблюдения до вакцинации, на 2-й и 21-й дни после вакцинации не выявлено. Все показатели были в пределах нормы, достоверных различий в группах детей, привитых вакцинами Совигрипп® и Гриппол, не отмечалось ($p > 0,05$).

Показатели биохимического анализа крови также не имели статистически значимых различий в группах наблюдения и сравнения, все показатели соответствовали нормативным значениям и не имели достоверных различий в динамике наблюдения.

В общем анализе мочи у детей как основной группы, так и группы сравнения плотность и реакция мочи, а также число лейкоцитов и плоского эпителия находились в пределах нормы и не менялись в динамике наблюдения. В осадке мочи белок, эритроциты, цилиндры, соли отсутствовали.

Установлена высокая иммуногенность вакцины Совигрипп® при иммунизации подростков, не уступавшая по уровням сероконверсии, серопротекции и фактору сероконверсии вакцине Гриппол ($p > 0,05$) (табл. 2).

При иммунизации вакциной Совигрипп® сероконверсия к вирусу гриппа типа A(H1N1) наблюдалась у 73,5% привитых, к вирусу гриппа типа A(H3N2) – у 67,3% и к вирусу гриппа типа B – у 46,9%. Фактор сероконверсии составлял: 4,6 – к вирусу гриппа типа A (H1N1), 3,9 – к вирусу гриппа типа A (H3N2) и 2,8 – к вирусу гриппа типа B. Серопротекция к вирусу гриппа типа A (H1N1) была установлена у 87,8% привитых, к вирусу гриппа типа A (H3N2) – у 83,7% и к вирусу гриппа типа B – у 71,4%.

При иммунизации вакциной Гриппол сероконверсия к вирусу гриппа типа A (H1N1) наблюдалась у 87,8% привитых, к вирусу гриппа типа A (H3N2) и типа B – у 67,3% и 65,3% привитых соответственно. Фактор сероконверсии к вирусу гриппа A(H1N1) был равен 4,7, к вирусу гриппа типа A(H3N2) – 3,5 и к вирусу гриппа типа B – 3,3. Серопротекция к вирусу гриппа типа A(H1N1) установлена у 91,8% привитых, к вирусу гриппа типа A (H3N2) – у 85,7% и к вирусу гриппа типа B – у 73,5%.

Хорошей переносимостью, безопасностью, низкой реактогенностью, высокой иммуногенностью характеризовалась вакцина Совигрипп® и при иммунизации детей в возрасте 6–11 лет.

В поствакцинальном периоде у привитых вакциной Совигрипп® были выявлены 2 местные реакции (4 ± 2,8%). В группе сравнения была зарегистрирована 1 местная реакция (2 ± 1,98%) и 1 системная реакция (2 ± 1,98%). Все зарегистрированные поствакцинальные реакции характеризовались слабой степенью выраженности (табл. 3).

В группе наблюдения и в группе контроля было зарегистрировано по 1 (2 ± 1,98%) случаю развития нежелательных явлений в виде присоединения интеркуррентных заболеваний, протекавших по типу острого респираторного заболевания. Возникшие нежелательные явления были расценены как не связанные с вакцинацией.

Показатели общего анализа крови у всех добровольцев оставались в пределах нормы и не отличались статисти-

Таблица 3. Степень выраженности поствакцинальных реакций, зарегистрированных у детей (в возрасте 6-11 лет) в первые три недели после иммунизации

Исследуемые группы	Количество зарегистрированных реакций с 1 по 21 сутки исследования																	
	местные реакции						системные реакции						комбинированные реакции					
	слабые		средние		сильные		слабые		средние		сильные		слабые		средние		сильные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа наблюдения (n = 50)	2	4 ± 2,8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Группа сравнения (n = 50)	1	2 ± 1,98	–	–	–	–	1	2 ± 1,98	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 4. Иммуногенность исследуемых вакцин при иммунизации детей в возрасте 6–11 лет

Исследуемые группы	Подтипы вируса гриппа	Число лиц с 4-кратным приростом титров антител (уровень сероконверсии) N ≥ 40%*	Кратность прироста титров антител на 21 сутки по сравнению с исходным уровнем (фактор сероконверсии) N ≥ 2,5*	Число лиц с защитными титрами антител (>1:40) на 21 сутки после иммунизации (уровень серопротекции) N ≥ 70%*
		%	%	%
Группа наблюдения	A (H1N1)	60	3,58	90
	A (H3N2)	62	3,53	100
	B	52	2,87	100
Группа сравнения	A (H1N1)	48	3,12	74
	A (H3N2)	58	3,63	100
	B	60	2,95	100

*Требования к основным параметрам иммуногенности Европейского Комитета патентованных лекарственных препаратов CPMP EMEA (Committee for Proprietary Medicinal Products European Medical Evaluation Association CPMP EMEA).

чески достоверно от результатов, полученных после вакцинации в обеих группах.

В результатах биохимического анализа крови также не установлено статистически значимых различий в группах наблюдения и сравнения, все показатели соответствовали нормативным значениям и не имели достоверных различий в динамике наблюдения после иммунизации.

Показатели общего анализа мочи в динамике наблюдения также характеризовались стабильностью. Достоверных различий показателей в группах наблюдения и сравнения не отмечалось ($p > 0,05$).

Установлена высокая иммуногенность вакцины Совигрипп® при иммунизации детей 6–11 лет, не уступавшая по основным параметрам (уровням сероконверсии, серопротекции и фактору сероконверсии) вакцине Гриппол ($p > 0,05$) (табл. 4).

При иммунизации вакциной Совигрипп® сероконверсия к вирусу гриппа типа A(H1N1) наблюдалась у 60% привитых, к вирусу гриппа типа A(H3N2) – у 62% и к вирусу гриппа типа B – у 52%. Фактор сероконверсии составлял 3,58 к вирусу гриппа типа A (H1N1), 3,53 – к вирусу гриппа типа A (H3N2) и 2,87 – к вирусу гриппа типа B. Серопротекция к вирусу гриппа типа A (H1N1) была установлена у 90% вакцинированных, к вирусу гриппа типа A (H3N2) – у 100% и к вирусу гриппа типа B – у 100%.

При иммунизации вакциной Гриппол сероконверсия к вирусу гриппа типа A(H1N1) наблюдалась у 48% привитых, к вирусу гриппа типа A(H3N2) – у 58% и к вирусу гриппа типа B – у 60%. Фактор сероконверсии составлял 3,12 к вирусу гриппа типа A (H1N1), 3,63 – к вирусу гриппа типа A (H3N2) и 2,95 – к вирусу гриппа типа B. Серопротекция к вирусу гриппа типа A (H1N1) была установлена у 74% вакцинированных, к вирусу гриппа типа A (H3N2) – у 100% и к вирусу гриппа типа B – у 100%.

В ходе проведенного исследования было доказано, что новая отечественная субъединичная гриппозная вакцина Совигрипп® характеризуется хорошей переносимостью, вы-

соким профилем безопасности, а также высокой иммуногенностью, отвечающей требованиям Европейского Комитета патентованных лекарственных препаратов CPMP EMEA к инактивированным гриппозным вакцинам.

Таким образом, вакцина Совигрипп® может быть рекомендована для иммунизации детского населения в рамках Национального календаря профилактических прививок.

Литература

1. Знаменская А.А., Фомина В.Л., Учайкин В.Ф. и др. Профилактика гриппа и ОРВИ у детей. Лечащий врач. 2011;6:48-50.
2. Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Полушкина А.В. и др. Роль специфической профилактики и изоляционно-ограничительных мероприятий в снижении заболеваемости гриппом и ОРВИ детей организованных коллективов// Здоровье населения и среда обитания. 2011;2(215):44-7.
3. Масакова В.Л., Ерофеева М.К. Актуальные вопросы профилактики гриппа и ОРВИ. Фарматека. 2013;15(268):32-5.
4. О.А. Мельников, Л.В. Аверкиева. Современные препараты для лечения гриппа и ОРВИ. Лечащий врач. -2011. 11-24.
5. И. Фельдблюм, А. Полушкина, Н.Коза, И.Львова, О. Перминова. Отечественная гриппозная вакцина Ультрикс при иммунизации детей 3-12 лет. Врач. 2014;12:31-35.
6. Гендон Ю.З. Проблемы профилактики гриппа у маленьких детей.//Вопросы вирусологии. 2006;2:4-10.
7. Шамшева О.В., Коновалов И.В. Место вакцинации против гриппа в календаре профилактических прививок России. Детские инфекции. 2011; 1(10):25-32.
8. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., Белоусов Д.Ю. Экономический анализ вакцинопрофилактики гриппа у детей и подростков. Русский медицинский журнал. 2007 (22):11-16.
9. Ерофеева М.К., Мельников С.Я., Семченко А.В. Клиническое исследование безопасности и иммуногенности новой гриппозной вакцины «Гриффор» у детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010;2:55-59.
10. Cohen G., Nettleman M. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. Pediatrics. 2000;106:973-976.
11. USA Food and drug administration [доступ 06.022016]. Адрес: <http://www.fda.gov>.

12. Beyer W., Palache A., Osterhaus A. Comparison of Serology and Reactogenicity between Influenza Subunit Vaccines and Whole Virus or Split Vaccines: A Review and Meta Analysis of Literature. *Clin Drug Invest* 1998,15(1):1-12.
13. А.А. Ярилин. Иммунология. Учебник. М.:ГЭОТАР-МЕДИА. 2010:712-715.

References

1. Kharlamova FS, Kladova OV, Sergeeva EM, Legkova TP, Uchaikin VF, Znamenskaya AA, et al. Profilaktika grippa i ORVI u detei. *Lechaschi Vrach Journal*. 2011;6:48-50. (In Russian).
2. Feldblyum IV, Devyatkov MU, Polushkina AV, Naumov OU. The role of specific preventive maintenance and restrictive actions in decrease of diseases of influenza and acute respiratory diseases in organized groups of children. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2011;2(215):44-7. (In Russian).
3. Masakova VL, Erofeeva MK. Aktual'nye voprosy profilaktiki grippa i ORVI. *Pharmateca*. 2013;15(268):73-8. (In Russian).
4. Mel'nikov OA, Averkieva LV. Sovremennye preparaty dlya lecheniya grippa i ORVI. *Lechaschi Vrach Journal*. 2011;11-24. (In Russian).
5. Feldblyum I, Polushkina A, Koza N, Lvova I, Perminova O. The Russian influenza vaccine Ultrix® in the immunization of 3-12-year-old children. *Vrach (The Doctor)*. 2014;12:31-5. (In Russian).
6. Gendon YuZ. Problems in the prevention of influenza in infants. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2006;2:4-10. (In Russian).
7. Shamsheva OV, Konovalov IV, Fayngerts GB, Uchaykin VF. Place of Influenza Vaccination in the Prophylactic Vaccination Calendar in Russia. *Children infections*. 2011;1(10):25-32. (In Russian).
8. Belousov YuB, Omel'yanovskii VV, Belousov DYU. Ekonomicheskii analiz vaktsinoprofilaktiki grippa u detei i podrostkov. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2007;(22):11-6. (In Russian).
9. Erofeeva MK, Melnikov SYa, Semchenko AV, Korovkin SA, Nikonorov IYu, Maksakova VL, et al. Clinical trial of safety and immunogenicity of new influenza vaccine grifor in children. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2010;2:55-9. (In Russian).
10. Cohen G, Nettleman M. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics*. 2000;106:973-6. (In Russian).
11. USA Food and drug administration [accessed 06.022016]. Available at: <http://www.fda.gov>.
12. Beyer W, Palache A, Osterhaus A. Comparison of Serology and Reactogenicity between Influenza Subunit Vaccines and Whole Virus or Split Vaccines: A Review and Meta Analysis of Literature. *Clin Drug Invest*. 1998,15(1):1-12.
13. Yarin AA. *Immunologiya*. Moscow: "GEOTAR-MEDIA" Publ., 2010, pp. 712-5.

Информация о соавторах:

Романенко Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии Уральского государственного медицинского университета
 Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Релина, 3
 Телефон: (343) 214-8671
 E-mail: romanenko.v47@gmail.com

Бикмиева Алина Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера
 Адрес: 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26
 Телефон: (342) 218-1668
 E-mail: polushckina.a@yandex.ru

Маркович Нина Ивановна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения
 Адрес: 614045, Пермь, ул. Монастырская, 82
 Телефон: (342) 237-2534
 E-mail: immunoperm@mail.ru

Перминова Ольга Алексеевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Городской детской клинической поликлиники №5
 Адрес: 614018, Пермь, ул. Советской Армии, 10
 Телефон: (342) 228-0925
 E-mail: perminova20062006@yandex.ru

Ершов Алексей Евгеньевич, начальник управления регистрации и медицинских исследований Научно-производственного объединения по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» Минздрава России
 Адрес: 127473, Москва, 2-й Волконский переулок, 10
 Телефон: (495) 790-7773, доб. 2302
 E-mail: a.e.ershov@microgen.ru

Трофимов Денис Михайлович, заместитель начальника управления регистрации и медицинских исследований Научно-производственного объединения по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» Минздрава России
 Адрес: 127473, Москва, 2-й Волконский переулок, 10
 Телефон: (495) 790-7773 доб. 2270
 E-mail: d.m.trofimov@microgen.ru

Галатонова Юлия Анатольевна, главный специалист отдела клинических исследований Научно-производственного объединения по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» Минздрава России
 Адрес: 127473, Москва, 2-й Волконский переулок, 10
 Телефон: (495) 790-7773 доб. 4006
 E-mail: y.a.galatonova@microgen.ru

Цветкова Елена Игнатьевна, врач-педиатр, заведующая школьно-дошкольным отделением Детской городской клинической больницы № 11
 Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Нагорная, 48
 Телефон: (343) 228-5933
 E-mail: dgb11-office@ya.ru

Анкудинова Анна Владимировна, ученый секретарь Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций Роспотребнадзора
 Адрес: 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23
 Телефон: (343) 261-9947
 E-mail: Ankudinova@eniivi.ru

Information about co-authors:

Viktor V. Romanenko, MD, PhD, DSc in medicine, assistant professor of the Department of Epidemiology Ural State Medical University
 Address: 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation
 Phone: (343) 214-8671
 E-mail: romanenko.v47@gmail.com

Alina V. Bikmieva, MD, PhD., assistant Professor of the Department of Epidemiology with the Course of Hygiene and Epidemiology of Additional Professional Education Faculty of Academician E.A.Wagner Perm State Medical University
 Address: 26, str. Petropavlovskaya, Perm, 614990, Russian Federation
 Phone: (342) 218-1668
 E-mail: polushckina.a@yandex.ru

Nina I. Markovich MD, PhD, DSc in medicine, senior research fellow of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies
 Address: 82, str. Monastyrskaya, Perm, 614045, Russian Federation
 Phone: (342) 237-2534
 E-mail: immunoperm@mail.ru

Olga A. Perminova, MD, PhD, Deputy Chief Physician at the Medical Unit of the City Children's Clinical polyclinic No 5
 Address: 10, str. Sovetskoy Armii, Perm, 614018, Russian Federation
 Phone: (342) 228-0925
 E-mail: perminova20062006@yandex.ru

Alexey E. Ershov, head of registration and medical researches section of Microgen Scientific Industrial Company for Immunobiological Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Address: 10, 2nd Volkonsky lane, Moscow, 127473, Russian Federation
 Phone: (495) 790 7773 ext. 2302
 E-mail: a.e.ershov@microgen.ru

Denis M. Trofimov, deputy head of registration and medical researches section of Microgen Scientific Industrial Company for Immunobiological Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Address: 10, 2nd Volkonsky lane, Moscow, 127473, Russian Federation
 Phone: (495) 790 7773 ext. 2270
 E-mail: d.m.trofimov@microgen.ru

Yulia A. Galatonova, chief specialist of clinical researches department of Microgen Scientific Industrial Company for Immunobiological Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation
 Address: 10, 2nd Volkonsky lane, Moscow, 127473, Russian Federation
 Phone: (495) 790 7773 ext. 4006
 E-mail: y.a.galatonova@microgen.ru

Elena I. Tsvetkova, pediatrician of Pediatric City Clinical Hospital No 11
 Address: 48, str. Nagornaya, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation
 Phone: (343) 228-5933
 E-mail: dgb11-office@ya.ru

Anna V. Ankudinova, scientific secretary of Yekaterinburg Scientific Research Institute of Viral Infections of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, of the Russian Federation
 Address: 23, str. Letnaya, Yekaterinburg, 620030, Russian Federation
 Phone: (343) 261-9947
 E-mail: Ankudinova@eniivi.ru