

Результаты клинического исследования профиля безопасности и эффективности гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакцины у детей от 6 мес до 2 лет

В.В.Романенко¹, А.В.Анкудинова¹, О.Ю.Аверьянов², Т.В.Чебыкина², Л.Ю.Спесивцева²

¹Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, Екатеринбург;

²Детская городская клиническая больница №11, Екатеринбург

В статье представлены результаты клинического исследования безопасности и эффективности вакцины Гриппол® плюс у детей в возрасте от шести месяцев до двух лет при двукратном введении препарата с интервалом в 21 день в дозировке 0,25 мл ($n = 70$) и 0,5 мл ($n = 70$). Дизайн исследования: рандомизированное двойное слепое контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах. Установлено, что вакцина Гриппол® плюс при двукратном введении детям шести месяцев – двух лет в дозировке 0,25 и 0,5 мл обладает слабой реактогенностью и выраженной иммунологической активностью.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, грипп, Гриппол® плюс, дети

Results of a clinical study of the safety and efficacy profile of influenza trivalent inactivated polymer-subunit vaccine for children from 6 months to 2 years of age

V.V.Romanenko¹, A.V.Ankudinova¹, O.Yu.Aver'yanov², T.V.Chebykina², L.Yu.Spesivtseva²

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

²Pediatric City Clinical Hospital No 11, Yekaterinburg

The article presents the results of a clinical study of the safety and efficacy of the vaccine Grippol® plus in children aged from six months to two years administered in double introduction of the medication with a 21-day interval in the dose 0.25 ml ($n = 70$) and 0.5 ml ($n = 70$). The design of the research work: a randomized double blind controlled comparative study in parallel groups. As has been found, the vaccine Grippol® plus in double introduction to children of six months – two years of age in the dose 0.25 and 0.5 ml has weak reactogenicity and evident immunological activity.

Key words: vaccine prophylaxis, influenza, Grippol® plus, children

Грипп – это наиболее динамическая инфекция, вызывающая эпидемии (когда заболевают 20–30% детей) и периодически пандемии, наносящие значительный урон [1–5]. Заболеваемость гриппом и другими гриппоподобными инфекциями превышает таковую другими инфекционными болезнями, что подчеркивает эпидемиологическую значимость этих инфекций. По оценкам специалистов, дети в возрасте до трех лет относятся к группе повышенного риска по

гриппу [6–9]. Так, по данным И.Г.Маринича, собранным за период с 1986 по 2008 гг., в Российской Федерации заболеваемость гриппом и ОРВИ детей по сравнению с взрослыми была выше в 10 раз, в том числе детей дошкольного возраста – в 16 раз [10].

Вакцинация является ведущим профилактическим мероприятием в борьбе против гриппа и рекомендована как в России, так и за рубежом всем детям в возрасте от 6 мес [4, 6, 7, 11–18]. В наибольшей степени в защите против гриппа нуждаются дети с хроническими легочными заболеваниями, болезнями сердца, сахарным диабетом, иммунопатологией, включая ВИЧ-инфекцию [6, 7, 11, 14, 19, 20]. Большинство исследователей всего мира подтверждают, что вакцинация значительно снижает риск заболевания гриппом и является наиболее эффективным средством

Для корреспонденции:

Романенко Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, заместитель главного врача Центра гигиены и эпидемиологии в Свердловской области

Адрес: 620078, Екатеринбург, переулок Отдельный, 3
Телефон: (343) 270-1563

Статья поступила 21.08.2012 г., принята к печати 14.09.2012 г.

профилактики гриппа Профилактическая эффективность гриппозных вакцин у привитых детей, в т.ч. и часто болеющих гриппоподобными заболеваниями, показана в многочисленных исследованиях. Доказано, что при своевременной вакцинации можно предотвратить заболевание гриппом у 80–90% детей и взрослых. И даже если привитые заболевают, болезнь у них протекает легче и без каких-либо осложнений.

Учитывая данные о высокой заболеваемости гриппом детей и ключевую роль детских контингентов в распространении инфекции, были высказаны предположения, что массовая вакцинация детей может не только предохранять их от заболевания гриппом, но также влиять на снижение заболеваемости гриппом лиц других возрастных групп, не получавших прививки. Например, результаты изучения эпидемиологической эффективности вакцинации в Свердловской области доказали, что заболеваемость гриппом и гриппоподобными инфекциями среди детского населения, привитого против гриппа, в 2,5 раза ниже, чем среди непривитых сверстников.

Целью проведенного исследования явилось определение безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины Гриппол® плюс в дозировке 0,25 мл и 0,5 мл у детей от 6 мес до 2 лет включительно.

Пациенты и методы

Настоящее клиническое исследование проводилось в соответствии с Протоколом клинического исследования, утвержденным компетентными органами. Дизайн исследования: рандомизированное двойное слепое контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах. Исследование проведено в течение двух эпидемических сезонов: 2010/2011 гг. и 2011/2012 гг. и включало 140 детей в возрасте 6 мес – двух лет.

Включение детей в исследование проводили в соответствии с критериями включения/исключения Протокола. Дети, удовлетворяющие критериям включения в исследование, были рандомизированы в две группы наблюдения: 1-я группа – 70 детей (средний возраст – 18 ± 7 мес; мальчиков – 36 (51%), девочек – 34 (49%)), вакцинированных Гриппол® плюс в дозировке 0,5 мл; 2-я группа – 70 детей (средний возраст – 19 ± 7 мес, мальчиков – 35 (50%), девочек – 35 (50%)) были вакцинированы Гриппол® плюс в дозировке 0,25 мл.

Характеристика препарата. Отечественная гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина Гриппол® плюс разработана российской компанией ООО «НПО Петровакс Фарм». Вакцина включает высокоочищенные протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидазу), выделенные из актуальных штаммов вирусов гриппа типов А и В, выращенных на куриных эмбрионах (производства компании «Эбботт Биолоджикалз Б.В.» (Нидерланды)), и водорастворимый иммуoadъювант Полиоксидоний [21]. Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинина каждого из трех вирусов гриппа и 500 мкг Полиоксидония; вакцина не содержит консервантов.

Вакцина Гриппол® плюс активно используется для иммунизации населения Свердловской области, и в структуре

вакцин ее доля составляет не менее 20%; в эпидемический сезон 2011/2012 г. ее доля в структуре всех вакцин составила 28,2%. Данный препарат, согласно инструкции по применению препарата, применялся для иммунизации детей с трех лет [8]. Всего в области этой вакциной было привито 440 тыс. детей: 25,8% – это дети, посещающие дошкольные образовательные учреждения, 74,2% – учащиеся 1–11 классов.

Оценку безопасности и переносимости исследуемой вакцины проводили, анализируя клинические и лабораторные показатели до и после каждой вакцинации, частоту и выраженность местных и общих реакций. Все общие и местные вакцинальные реакции разделяли по общепринятым критериям как слабые, средней степени выраженности и сильные.

Для оценки иммуногенности у привитых проводился забор крови до вакцинации и через 21–28 дней после 1-й и 2-й иммунизаций. Уровень антигемагглютинирующих антител в сыворотках крови определяли в РТГА по общепринятой методике в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ (Санкт-Петербург). Сыворотки исследовали с диагностикумом, приготовленным на основе антигенов эпидемических штаммов вируса гриппа A/California/7/2009 (H1N1)-подобный, A/Perth/16/2009 (H3N2)-подобный и B/Brisbane/60/2008-подобный.

Антигенную активность вакцины характеризовали по следующим показателям:

- уровень сероконверсий по сравнению с фоновой сывороткой (число лиц с 4-кратным приростом титров антител);
- уровень серопротекций (определение процента детей с защитным титром антител до и через 3–4 нед после 1-й и 2-й вакцинации);
- кратность прироста антител.

Ввиду отсутствия стандартизованных критериев оценки иммуногенности гриппозных вакцин у детей использовали критерии для взрослых (CPMP/BWP/214/96): уровень сероконверсий – не менее 40%; уровень серопротекций – не менее 70%; кратность нарастания титров – не менее 2,5.

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. В таблицах указаны средние значения соответствующих параметров и их ошибки среднего ($M \pm m$) или процент и его ошибка ($\% \pm m$). Сравнение количественных показателей (предварительно логарифмированных) иммуногенности выполнено с помощью двухвыборочного t -критерия Стьюдента и парного t -критерия Стьюдента; средняя геометрическая титра антител (СГТА) представлены вместе с 95% доверительным интервалом.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинический анализ крови до и после вакцинации показал, что все значения исследуемых показателей оставались в пределах нормальных физиологических значений в обеих группах. Вакцинация Гриппол® плюс, как в дозе 0,25 мл, так и в дозе 0,5 мл, не приводит к патологическим отклонениям от нормы.

Оценка реактогенности вакцины Гриппол® плюс 0,25 мл и 0,5 мл

Оцениваемые местные реакции включали: боль в месте инъекции при надавливании, покраснение, припухлость. Общее количество детей с местными реакциями среди привитых дозой 0,25 мл составило 5 человек (7,4%) после первой и 2 человека (3,1%) после второй прививки. Общее количество детей с местными реакциями в группе привитых дозой 0,5 мл составило 3 человека (4,3%) после первой и 4 человека (6,6%) после второй прививки. Не выявлено достоверных различий в частоте и выраженности местных реакций после 1-й и 2-й вакцинации в дозах по 0,25 и 0,5 мл. Все реакции были слабыми и разрешались самостоятельно в течение 3 дней, не требуя медикаментозного вмешательства.

Оцениваемые общие реакции включали: субфебрильную и фебрильную температуру, недомогание, головную боль, нарушение аппетита, нарушение сна, потливость, насморк, кашель. Суммарное количество детей с общими реакциями среди привитых дозой 0,25 мл составило 4 человека (5,9%) после первой и 1 человек (1,5%) после второй прививки. Суммарное количество детей с общими реакциями среди привитых дозой 0,5 мл составило 10 человек (14,5%) после первой и 3 человека (4,5%) после второй прививки. Кратковременный подъем температуры выше 37,5°C регистрировали в группе привитых дозой 0,5 мл у одного ребенка после первой и у одного ребенка после второй вакцинации. В подавляющем большинстве случаев наблюдаемые общие реакции не вызывали нарушения самочувствия, длились в

основном не более нескольких часов и не требовали дополнительного медицинского вмешательства.

Оценка иммунологической эффективности вакцины Гриппол® плюс в дозе по 0,25 мл и 0,5 мл.

По результатам исследований сывороток, взятых до и на 21–28-й день после 1 вакцинации, группы наблюдения были разделены на исходно серонегативных (титр до 1 : 20) и серопозитивных (титры 1 : 40 и более). Результаты анализа сывороток исходно серонегативных детей после 1-й и 2-й вакцинации представлены в табл. 1–3.

Как следует из материалов исследования, после 1-й вакцинации дозами 0,25 мл и 0,5 мл показатели 4-кратного прироста титров антител (сероконверсии) и кратность нарастания титров соответствовали международным критериям СРМР только для штамма А/Н1N1 (68,3 и 59,3%; 4,6 и 3,1 для дозы 0,25 мл и 0,5 мл соответственно) (табл. 1). Ответ после 1-й вакцинации на два других вакцинных штамма А/Н3N2 и В был значительно слабее: уровень сероконверсий по штамму А/Н3N2 составил 33,3 и 36,6% для доз 0,25 мл и 0,5 мл, кратность нарастания титров – 2,2 и 2,2 соответственно; уровень сероконверсий по штамму В составил 19,3 и 17,5% для доз 0,25 мл и 0,5 мл, кратность нарастания титров – 1,8 и 1,4 соответственно.

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

Следует отметить, что в группе исходно серонегативных детей все три показателя иммуногенности (серопротекция, сероконверсия и кратность прироста титров) после первой вакци-

Таблица 1. Результаты исследования сывороток серонегативных пациентов, взятых через 21–28 дней после 1-й и 2-й вакцинации, с диагностикумом к штамму А/California/7/2009 (Н1N1)-подобный

Показатели	Ед. измерения	1-я группа пациентов (Гриппол® Плюс, 0,25 мл)	2-я группа пациентов (Гриппол® Плюс, 0,5 мл)
Первая вакцинация			
Количество парных сывороток	Абс.	41	27
Из них с 4-кратным приростом титров антител (норма $\geq 40\%$)	Абс. % $\pm m$	28 68,3 \pm 7,4	16 59,3 \pm 9,5
Кратность нарастания титров (норма $\geq 2,5$)		4,6**	3,1
Из них с защитными титрами антител 1 : 40 и выше (норма $\geq 70\%$)	Абс. % $\pm m$	22 53,7 \pm 7,9	12 44,4 \pm 9,6
Вторая вакцинация			
Количество парных сывороток	Абс.	40	27
Из них с 4-кратным приростом титров антител (норма $\geq 40\%$)	Абс. % $\pm m$	36 90,0 \pm 4,8	24 88,9 \pm 6,0
Кратность нарастания титров (норма $\geq 2,5$)		9,7	10,3
Из них с защитными титрами антител 1 : 40 и выше (норма $\geq 70\%$)	Абс. % $\pm m$	36 90,0 \pm 4,8	23 85,2 \pm 6,8

Здесь и в табл. 2, 3: статистически значимые различия с: *исходным показателем (до вакцинации) при $p < 0,001$; **группой привитых по 0,5 мл при $p < 0,05$.

Таблица 2. Результаты исследования сывороток серонегативных пациентов, взятых через 21–28 дней после 1-й и 2-й вакцинации, с диагностикумом к штамму А/Perth/16/2009 (Н3N2)-подобный

Показатели	Ед. измерения	1-я группа пациентов (Гриппол® Плюс, 0,25 мл)	2-я группа пациентов (Гриппол® Плюс, 0,5 мл)
Первая вакцинация			
Количество парных сывороток	Абс.	60	41
Из них с 4-кратным приростом титров антител (норма $\geq 40\%$)	Абс. % $\pm m$	20 33,3 \pm 6,1	15 36,6 \pm 7,6
Кратность нарастания титров (норма $\geq 2,5$)		2,2	2,2
Из них с защитными титрами антител 1 : 40 и выше (норма $\geq 70\%$)	Абс. % $\pm m$	12 20,0 \pm 5,2	8 19,5 \pm 6,3
Вторая вакцинация			
Количество парных сывороток	Абс.	58	40
Из них с 4-кратным приростом титров антител (норма $\geq 40\%$)	Абс. % $\pm m$	51 87,9 \pm 4,3	34 85,0 \pm 5,7
Кратность нарастания титров (норма $\geq 2,5$)		7,7	9,7
Из них с защитными титрами антител 1 : 40 и выше (норма $\geq 70\%$)	Абс. % $\pm m$	41 70,7 \pm 6,0	30 75,0 \pm 6,9

Таблица 3. Результаты исследования сывороток серонегативных пациентов, взятых через 21–28 дней после 1-й и 2-й вакцинации, с диагностикумом к штамму В/Brisbane/60/2008-подобный

Показатели	Ед. измерения	1-я группа пациентов (Гриппол® Плюс, 0,25 мл)	2-я группа пациентов (Гриппол® Плюс, 0,5 мл)
Первая вакцинация			
Количество парных сывороток	Абс.	57	40
Из них с сероконверсией антител (норма $\geq 40\%$)	Абс. % $\pm m$	11 19,3 \pm 5,3	7 17,5 \pm 6,1
Кратность нарастания титров (норма $\geq 2,5$)		1,8	1,4
Из них с защитными титрами антител 1 : 40 и выше (норма $\geq 70\%$)	Абс. % $\pm m$	9 15,8 \pm 4,9	5 12,5 \pm 5,3
Вторая вакцинация			
Количество парных сывороток	Абс.	55	39
Из них с 4-кратным приростом титров антител (норма $\geq 40\%$)	Абс. % $\pm m$	45 81,8 \pm 5,2	29 74,4 \pm 7,1
Кратность нарастания титров (норма $\geq 2,5$)		6,7	4,2
Из них с защитными титрами антител 1 : 40 и выше (норма $\geq 70\%$)	Абс. % $\pm m$	39 70,9 \pm 6,2	23 59,0 \pm 8,0

нации в дозе 0,25 мл были не ниже, а по кратности нарастания титров к штамму А/Н1N1 достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой детей, вакцинированных дозой 0,5 мл.

После двукратной вакцинации Грипполом® плюс в дозах 0,25 мл все показатели иммуногенности (серопротекция, сероконверсия и кратность нарастания титров антител) соответствуют критериям СРМР для всех вакцинных штаммов (табл. 1 и 2). После двукратной вакцинации дозой 0,5 мл показатели иммуногенности также, в основном, соответствуют критериям, за исключением показателя по серопротекции к штамму В (табл. 3).

Следует отметить, что после второй вакцинации большинство показателей иммуногенности по всем трем штаммам было выше у вакцинированных меньшей дозой (0,25 мл), однако данные различия статистически недостоверны.

В соответствии с руководством СРМР по иммуногенности гриппозных вакцин, вакцина считается иммуногенной в том случае, если соответствует, по крайней мере, одному из критериев. Таким образом, на основании анализа результатов проведенного исследования для применения вакцины Гриппол® плюс у детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет включительно можно рекомендовать двукратную вакцинацию в дозе 0,25 мл с интервалом 21 день.

Выводы

1. В результате проведенных клинических исследований установлено, что вакцина для профилактики сезонного гриппа Гриппол® плюс обладает слабой реактогенностью и выраженной иммунологической активностью в отношении вирусов гриппа типа А и В.

2. Проведенная вакцинация 140 детей в возрасте от 6 мес до 2 лет гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной вакциной Гриппол® плюс в дозе 0,25 мл и 0,5 мл позволила получить данные, свидетельствующие о безопасности, хорошей переносимости и слабой реактогенности вакцины при двукратном применении. Следует отметить, что при введении меньшей дозы (0,25 мл) после второй вакцинации жалобы практически отсутствовали.

На основании анализа результатов исследования можно рекомендовать вакцину Гриппол® плюс для вакцинопрофилактики гриппа у детей в возрасте от 6 мес до 2 лет по следующей схеме: двукратная вакцинация дозой 0,25 мл с 3–4-недельным интервалом.

Литература

- Гендон ЮЗ. Можно ли прогнозировать гриппозные эпидемии и пандемии? Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация (информационный бюллетень). 2002;4(22):4-5.
- Заплатников АЛ, Бурцева ЕИ, Далечи ВИ, Власова ЛН, Мингалимова ГА, Шустова ЛИ, и др. Вакцинопрофилактика гриппа у детей раннего возраста: основание проведения и оценка эффективности. Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация (информационный бюллетень). 2004;3(33):11.
- Таточенко ВК, Озерецковский НА, Федоров АМ. Грипп. Иммунопрофилактика. 2011. М., 2009:65-8.
- WHO. Influenza vaccines. WHO position paper. Weekly Epid Rec. 2005;80:279-87.
- WHO/IVB/06.13 - WHO/CDS/EPR/GIP/2006.1 Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply. Original English.
- Биличенко ТН, Аболишина ТВ, Чигирева ЭИ. Клинико-эпидемиологическая эффективность специфической иммунопрофилактики гриппа у детей 3–6 лет. Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация (информационный бюллетень). 2004;3(33):8-9.
- Галицкая МГ. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у детей с различными отклонениями в состоянии здоровья. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(5):46-8.
- Гендон ЮЗ. Проблемы профилактики гриппа у маленьких детей. Вопросы вирусологии. 2006;2:4-10.
- Учайкин ВФ. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. Пособие для врачей. М., 2005:16.
- Закономерности эпидемического процесса при гриппе и других ОРВИ с 1986 по 2008 гг. и совершенствование системы эпидемиологического надзора за гриппом. Научный руководитель Маринич ИГ. СПб.: ГУ НИИ гриппа Северо-Западное отделение РАМН;2008;16.
- Гендон ЮЗ. Стратегия борьбы с гриппом с помощью вакцин. Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация. 1999;5:3.
- Гендон ЮЗ. Массовая вакцинация детей снижает заболеваемость гриппом непривитого населения. Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация (информационный бюллетень). 2007;2-3(50):3-7.
- Покровский ВИ, Семенов БФ. Журн Микробиол. 1999;5:6-8.
- Учайкин ВФ, Полеско ИВ, Слепушкин АН, и др. Вакцинопрофилактика гриппа у детей с соматической патологией. Информационный сборник «Вакцинопрофилактика гриппа». 2-е изд., доп. М., 1998;43-9.
- Шаханина ИЛ. Грипп и острые респираторные заболевания – приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения. Информационный сборник «Вакцинопрофилактика гриппа». 3-е изд., доп. 1999;169-77.
- Bridges C.B., Harper S.A., Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza recommendathions of Advisory Committeee on Immunizathion Practices (ACIP). Morb Mort Wkly Rep. 2003;52:1-36.

17. Committee on Influenza Diseases Control. Prevention and control of influenza immunization of children. *Pediatrics*. 2004;113:1441-7.
18. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccination in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine*. 2005;23:2851-61.
19. Слепушкин АН. Вакцинопрофилактика гриппа и ее перспективы. Вакцинопрофилактика гриппа. Информационный сборник. 2-е изд., доп. М., 1998;17-20.
20. Nichol K. Benefits of influenza vaccination among healthy and high-risk persons across the age spectrum . *Options for the Control of Influenza V*. Amsterdam, 2004;48-50.
21. Инструкция по применению Гриппол® плюс – вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной (утверждена 15.07.2008 г.).

References

1. Gendon YuZ. *Novosti vaktsinoprofilaktiki. Vaktsinatsiya (informatsionnyy byulleten)*. 2002;4(22):4-5. Russian.
2. Zaplatnikov AL, Burtseva Yel, Dalechi VI, Vlasova LN, Mingalimova GA, Shustova LI, et al. *Novosti vaktsinoprofilaktiki. Vaktsinatsiya (informatsionnyy byulleten)*. 2004;3(33):11. Russian.
3. Tatchenko VK, Ozeretskovskiy NA, Fedorov AM. *Gripp. Immunoprofilaktika*. 2011. М., 2009;65-8. Russian.
4. WHO. Influenza vaccines. WHO position paper. *Weekly Epid Rec*. 2005;80:279-87.
5. WHO/IVB/06.13 - WHO/CDS/EPR/GIP/2006.1 Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply. Original English.
6. Bilichenko TN, Abolishina TV, Chigireva EI. *Novosti vaktsinoprofilaktiki. Vaktsinatsiya (informatsionnyy byulleten)*. 2004;3(33):8-9. Russian.
7. Galitskaya MG. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2007;6(5):46-8. Russian.
8. Gendon YuZ. *Voprosy virusologii*. 2006;2:4-10. Russian.
9. Uchaykin VF. *Diagnostika, lecheniye i profilaktika grippa i ostrykh respiratornykh zabolevaniy u detey. Posobiye dlya vrachey*. М., 2005;16. Russian.
10. *Zakonomnosti epidemicheskogo protsessa pri gripe i drugikh ORVI s 1986 po 2008 gg. i sovershenstvovaniye sistemy epidemiologicheskogo nadzora za grippom*. Nauchnyy rukovoditel Marinich IG. SPb.: GU NII grippa Severo-Zapadnoye otdeleniye RAMN;2008;16. Russian.
11. Gendon YuZ. *Novosti vaktsinoprofilaktiki. Vaktsinatsiya*. 1999;5:3. Russian.
12. Gendon YuZ. *Novosti vaktsinoprofilaktiki. Vaktsinatsiya (informatsionnyy byulleten)*. 2007;2-3(50):3-7. Russian.
13. Pokrovskiy VI, Semenov BF. *Zhurn Mikrobiol*. 1999;5:6-8. Russian.
14. Uchaykin VF, Polesko IV, Slepshkin AN, et al. *Vaktsinoprofilaktika grippa u detey s somaticheskoy patologiyey. Informatsionnyy sbornik «Vaktsinoprofilaktika grippa»*. 2-е изд., доп. М., 1998;43-9. Russian.
15. Shakhanina IL. *Gripp i ostrye respiratornyye zabolevaniya – prioritetnaya sotsialno-ekonomicheskaya problema zdavookhraneniya. Informatsionnyy sbornik «Vaktsinoprofilaktika grippa»*. 3-е изд., доп. 1999;169-77. Russian.
16. Bridges C.B., Harper S.A., Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza recommendathions of Advisory Committee on Immunizathion Practices (ACIP). *Morb Mort Wkly Rep*. 2003;52:1-36.
17. Committee on Influenza Diseases Control. Prevention and control of influenza immunization of children. *Pediatrics*. 2004;113:1441-7.
18. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccination in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine*. 2005;23:2851-61.
19. Slepshkin AN. *Vaktsinoprofilaktika grippa i yeye perspektivy. Vaktsinoprofilaktika grippa. Informatsionnyy sbornik*. 2-е изд., доп. М., 1998;17-20. Russian.
20. Nichol K. Benefits of influenza vaccination among healthy and high-risk persons across the age spectrum . *Options for the Control of Influenza V*. Amsterdam, 2004;48-50.
21. *Instruktsiya po primeneniyu Grippol® Plyus – vaktsiny grippoznoy trivalentnoy inaktivirovannoy polimer-subyedinichnoy (utverzhdena 15.07.2008 g.)* Russian.

Информация о соавторах:

Анкудинова Анна Владимировна, врач-эпидемиолог
Центра гигиены и эпидемиологии в Свердловской области
Адрес: 620078, Екатеринбург, переулок Отдельный, 3
Телефон: (343) 270-1563

Аверьянов Олег Юрьевич, главный врач
Детской городской клинической больницы №11
Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Нагорная, 48
Телефон: (343) 246-3581

Чебыкина Татьяна Валентиновна, заместитель главного врача
по внебюджетной деятельности Детской городской
клинической больницы №11
Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Нагорная, 48
Телефон: (343) 246-3581

Спесивцева Людмила Юрьевна, заместитель главного врача
по амбулаторно-поликлинической службе Детской городской
клинической больницы №11
Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Нагорная, 48
Телефон: (343) 246-3581