

## Подходы к профилактике гриппа у пожилых

Е. И. Краснова, ORCID: 0000-0003-2625-5442, krasnova-inf@rambler.ru

В. В. Проворова, ORCID: 0000-0002-3475-9934, provorova.ydif@mail.ru

Н. И. Хохлова, ORCID: 0000-0003-4497-3173, talitas@bk.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

**Резюме.** Грипп сохраняет особое место среди инфекционных болезней человека, что обусловлено его повсеместным распространением, ежегодными вспышками и эпидемиями. Осложненные формы гриппа являются одной из основных причин смерти в мире. Грипп представляет значительную опасность для пожилых людей: пациенты в возрасте 60 лет и старше составляют большинство среди госпитализированных больных гриппом, и заболевание у них чаще приобретает тяжелое течение. В дополнение к выраженной манифестации респираторных симптомов и вирусной пневмонии у пожилых больных гриппом, представлены данные об осложнениях гриппа со стороны дыхательной, центральной нервной и других систем и риске инфаркта и инсульта. Рассматриваются подходы к вакцинации от гриппа, в том числе пожилых людей. Применение гриппозных вакцин снижает риск госпитализации в связи с болезнями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, общую смертность, и эти эффекты максимально выражены у лиц старших возрастных групп. Вакцинация пожилых людей против гриппа уменьшает количество тяжелых заболеваний и осложнений на 60% и случаев смерти — на 80%. Лица старше 60 лет в РФ иммунизируются против гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок. Пожилым (как здоровым, так и из групп риска) рекомендуется однократная ежегодная вакцинация не менее чем за 2-3 недели до начала сезонного подъема (в большинстве случаев в период с октября по май), также может проводиться и в течение сезона гриппа. В России используются инактивированные гриппозные вакцины. Для повышения иммуногенности вакцин при сохранении их низкой реактогенности распространено добавление в состав вакцины иммуноадъювантов, которые входят в состав отечественных вакцин. Российской гриппозной вакциной, отвечающей всем рекомендациям ВОЗ по качественному и количественному содержанию антигенов вирусов гриппа, является вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная расщепленная. Приоритетом в настоящее время является использование четырехвалентных вакцин, обеспечивающих развитие наиболее устойчивого иммунитета. В России такой вакциной, отвечающей всем рекомендациям ВОЗ, является вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная расщепленная. В статье приведены характеристики применяющихся в РФ гриппозных вакцин и данные об их эффективности, в том числе у пожилых.

**Ключевые слова:** вакцинация, вакцины, профилактика, грипп, инфекционные болезни, пожилые.

**Для цитирования:** Краснова Е. И., Проворова В. В., Хохлова Н. И. Подходы к профилактике гриппа у пожилых // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 72-78. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.012

## Approaches to prevention of flu at elderly

Elena I. Krasnova, ORCID: 0000-0003-2625-5442, krasnova-inf@rambler.ru

Veronika V. Provorova, ORCID: 0000-0002-3475-9934, provorova.ydif@mail.ru

Natalya I. Khokhlova, ORCID: 0000-0003-4497-3173, talitas@bk.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

**Abstract.** Influenza retains a special place among human infectious diseases, due to its ubiquitous distribution, annual outbreaks and epidemics. Complicated forms of influenza are one of the main causes of death in the world. Influenza poses a significant risk to the elderly: patients aged 60 years and older make up the majority of hospitalized influenza patients and are more likely to become severely ill. In addition to the severe manifestation of respiratory symptoms and viral pneumonia in elderly patients with influenza, data are presented on the complications of influenza from the respiratory, central nervous and other systems, and the risk of heart attack and stroke. Approaches to vaccination against influenza, including the elderly, are considered. The use of influenza vaccines reduces the risk of hospitalization due to diseases of the cardiovascular and respiratory systems, reduces overall mortality, and these effects are most pronounced in people of older age groups. Influenza vaccination of older adults reduces severe illness and complications by 60% and deaths by 80%. Persons over 60 years of age in the Russian Federation are immunized against influenza as part of the National Immunization Schedule. For the elderly (both healthy and at risk), a single annual vaccination is recommended at least 2-3 weeks before the start of the seasonal rise (in most cases from October to May), and can also be carried out during the influenza season. Russia uses inactivated influenza vaccines. To increase the immunogenicity of vaccines while maintaining their low reactogenicity, it is common to add immunoadjuvants to the vaccine composition, which are part of the domestic vaccines. The Russian influenza vaccine that meets all WHO recommendations on the qualitative and quantitative content of influenza virus antigens is trivalent inactivated split influenza vaccine. The current priority

is the use of quadrivalent vaccines, which ensure the development of the most stable immunity. In Russia, such a vaccine, which meets all WHO recommendations, is quadrivalent inactivated split influenza vaccine. The article presents the characteristics of influenza vaccines used in the Russian Federation and data on their effectiveness, including in the elderly.

**Keywords:** vaccination, vaccines, prevention, influenza, infectious diseases, elderly.

**For citation:** Krasnova E. I., Khokhlova N. I., Provorova V. V. Approaches to prevention of flu at elderly // *Lechaschi Vrach*. 2022; 9 (25): 72-78. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.012

**Г**рипп (франц. grippe, инфлуэнца) – острая высоко-контагиозная респираторная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая вирусами гриппа типа А, В и С. Несмотря на почти столетнюю историю изучения вируса гриппа, несомненные успехи инфектологии, вирусологии, эпидемиологии, вакцинопрофилактики, грипп до сих пор остается непредсказуемой и трудноуправляемой инфекцией.

Грипп занимает особое место среди всех других инфекционных болезней человека, что обусловлено его повсеместным распространением, высокой заболеваемостью населения независимо от экономического состояния стран, возникающими ежегодно вспышками, эпидемиями, а в некоторые годы и пандемиями, с негативными социально-экономическими последствиями, неблагоприятным влиянием на конкретного человека и общество в целом. Считается, что в среднем ежегодно гриппом болеет каждый десятый взрослый и каждый третий ребенок. При этом наряду с легкой и среднетяжелой формами, заканчивающимися выздоровлением, у части больных возникают осложнения, приводящие к летальному исходу. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год во время вспышек гриппа в мире заболевает до 15% населения, 250-500 тыс. заболевших умирают. У пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), патологией органов дыхания смертность в период эпидемии гриппа в 50-100 раз выше, чем среди здоровых людей. Осложнения после гриппа возникают не только у входящих в группы риска, но и у молодых здоровых людей. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний в США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), 43,7% госпитализированных по поводу гриппа в сезоне 2021-2022 гг. в США – это пациенты старше 65 лет (рис. 1). По данным современных исследований, проведенных в Великобритании, коинфекция новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 и гриппа приводит к учащению использо-

вания искусственной вентиляции легких [1]. Грипп также, как и COVID-19, может стать причиной тромботических осложнений. В большом когортном исследовании, которое включало 93 906 пациентов, установлено, что 90-дневный риск артериальной тромбоэмболии – острый инфаркт миокарда (ИМ) или ишемический инсульт в группах пациентов с гриппом и COVID-19 достоверно не отличается – 14,4% и 15,8% соответственно ( $p > 0,05$ ), риск венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен или легочная эмболия) при этих инфекциях был сопоставим – 5,3% и 9,5% соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 1 и 2). Риск артериальных тромбозов при обеих инфекциях был значительно выше среди пожилых пациентов мужского пола с ССЗ в анамнезе, госпитализированных в палату интенсивной терапии, или тех, кому потребовалась искусственная вентиляция легких [2].

В начале 2021 г. в России заболеваемость гриппом находилась на межэпидемическом уровне, вирусы гриппа выявлялись в единичных случаях, чему способствовали активные противо-

Таблица 1  
Частота 90-дневного риска артериальной тромбоэмболии у пациентов с гриппом и COVID-19 в зависимости от возраста [2] / Frequency of 90-day risk of arterial thromboembolism in patients with influenza and COVID-19 depending on age [2]

Возраст пациентов (лет)	Пациенты с COVID-19 до начала массовой вакцинации (%)	Пациенты с гриппом (%)
18-44	3,4	3,5
45-54	9,0	8,5
55-64	12,9	1,8
65-74	16,2	14,3
75-84	18,3	17,1
Старше 85	18,7	17,3
Средний показатель	15,8	14,4

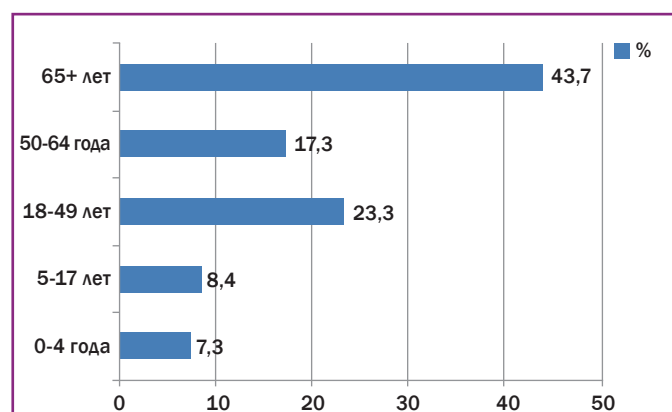


Рис. 1. Госпитализация по поводу гриппа в зависимости от возраста [по данным <https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/FluHospChars.html>] / Hospitalization for influenza by age [data from <https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/FluHospChars.html>]

Таблица 2  
Частота 90-дневного риска венозной тромбоэмболии у пациентов с гриппом и COVID-19 в зависимости от возраста [2] / Frequency of 90-day risk of venous thromboembolism in patients with influenza and COVID-19 depending on age [2]

Возраст пациентов (лет)	Пациенты с COVID-19 до начала массовой вакцинации (%)	Пациенты с гриппом (%)
18-44	5,1	5,1
45-54	8,3	5,5
55-64	10,2	5,7
65-74	10,0	5,5
75-84	9,8	5,2
Старше 85	8,8	4,9
Средний показатель	9,5	5,3

эпидемические меры, направленные против распространения возбудителя COVID-19, предпринимаемые в России и в мире. Первые завозные случаи гриппа, зарегистрированные в мае 2021 г., были вызваны вирусом гриппа A(H3N2), относящимся к кластеру 3С.2А<sub>1b</sub>+Т131К-А/159N (Bangladesh-подобные вирусы), гомология которого по гену *HA* с вакцинным штаммом сезона 2020–2021 гг. А/Hong Kong/2671/2019 (подгруппа 3С.2a1b+Т131К-В) составила 97,3%. Активная циркуляция вирусов гриппа, начавшаяся с декабря 2021 г., характеризовалась преобладанием вируса гриппа А(H3N2) и единичными находками вируса гриппа В. Заболеваемость гриппом в 2021 г. составила 15 случаев на 100 тыс. населения, что ниже показателя 2020 г. более чем в 2,3 раза и среднего многолетнего показателя (37,5) — в 2,5 раза. Охват прививками против гриппа населения Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2021–2022 гг. составил 47,3% (привиты 69 122 430 человек), что ниже показателя за предыдущий год на 19,5% (рис. 2) [3]. Население мира стареет из-за увеличения продолжительности жизни и снижения рождаемости. По оценкам ООН, к 2050 г. 15% жителей планеты будут старше 60 лет, а к 2050 г. их доля возрастет до 20% [4]. Пожилые пациенты более подвержены различным инфекционным заболеваниям, в том числе гриппу, чаще госпитализируются и имеют больший риск неблагоприятных исходов, чем у молодых людей, из-за низкого иммунного ответа. Ситуация усугубляется более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, характерных для пожилых людей [5]. Начиная с шестого десятилетия жизни, иммунная система человека претерпевает изменения, связанные с инволюцией, которые непрерывно прогрессируют до состояния иммуносенесценции.

Иммуносенесценция — совокупное влияние старения на иммунную функцию, на все типы клеток и молекулярные пути на разных уровнях иммунного ответа. Результирующий общий фенотип — низкоуровневое воспаление на исходном уровне, но с нарушением врожденных и адаптивных иммунных реакций на острый стимул. Изменения в иммунной системе затрагивают практически все клеточные линии и приводят к изменениям разнообразных врожденных иммунных реакций, опосредующих самое раннее взаимодействие иммунной системы с патогенами или вакцинами, а также более медленное начало иммунных ответов в В-клетках и Т-клетках. Действительно, эти изменения распространяются на гемопоэтические стволовые клетки в костном мозге, которые дают начало всем клеточным

линиям иммунной системы. Возрастные иммунологические изменения проявляются изменениями в клеточной сигнальной функции, которые могут возникнуть в результате внутренних механизмов с генетическим компонентом, но также отражают сложные взаимодействия старения иммунной системы с такими факторами, как хроническая или повторяющаяся инфекция (например, при реактивации семейства герпесвирусов или ВИЧ), гормональные изменения и эндогенное повреждение клеток как потенциальный результат хронических заболеваний.

Основные признаки старения иммунной системы [6]:

- ослабленный противомикробный иммунитет;
- ▶ восприимчивость к респираторным инфекциям;
- ▶ реактивация хронических вирусных инфекций (например, опоясывающего герпеса);
- предрасположенность к заболеваниям, связанным с субклиническим воспалением (атеросклероз, остеоартроз, нейродегенеративные заболевания и т. д.);
- нарушение поствакцинных реакций;
- отказ механизмов восстановления раны;
- недостаточная защита от злокачественных новообразований.

У пациентов из групп риска, в том числе старше 65 лет, грипп может протекать с развитием осложнений.

Осложненные формы гриппа [7].

1. Состояния, патогенетически обусловленные действием вируса гриппа:

● **Вирусное поражение легких.** Состояние обусловлено распространенным воспалительным процессом в нижних отделах дыхательных путей. На фоне течения гриппозной инфекции клинически проявляется дыхательной недостаточностью и возможным развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

● **ОРДС** обусловлен повреждением капилляров и альвеол, воспалительными изменениями, развитием интерстициального и альвеолярного отека, последующим развитием интерстициального фиброза.

● **Токсический геморрагический отек легких.** Клинически проявляется (на фоне выраженной интоксикации) одышкой, цианозом, расстройством дыхания, появлением примеси крови в мокроте, развитием острой дыхательной недостаточности.

● **Стеноз гортани.** Состояние обусловлено отеком головок связок, рефлекторным спазмом мышц гортани. Клинически проявляется внезапным приступом удушья, сопровождающимся тревогой и тахикардией с последующим развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН).

● **ОДН.** Состояние обусловлено:

- 1) в случае развития вирусной пневмонии: сокращением дыхательной поверхности легких, обструкцией бронхиального дерева;
- 2) редукцией функционирующих участков легких (ателектаз, коллапс);
- 3) неполноценной функцией дыхательных мышц;
- 4) нарушением в системе сурфактанта;
- 5) нарушением функции дыхательного центра или блокадой афферентных звеньев регуляции дыхательных мышц;
- 6) несоответствием между вентилацией и перфузией;
- 7) ларингоспазмом. Клинически проявляется одышкой, акроцианозом, потливостью, тахикардией, нарушением ритма дыхания и нервно-психического статуса.

● **Острая сосудистая недостаточность, инфекционно-токсический шок.** Состояние обусловлено нарушением регуляции периферического кровообращения, микроциркуляции в жизненно важных органах в результате действия бактериальных токсинов.

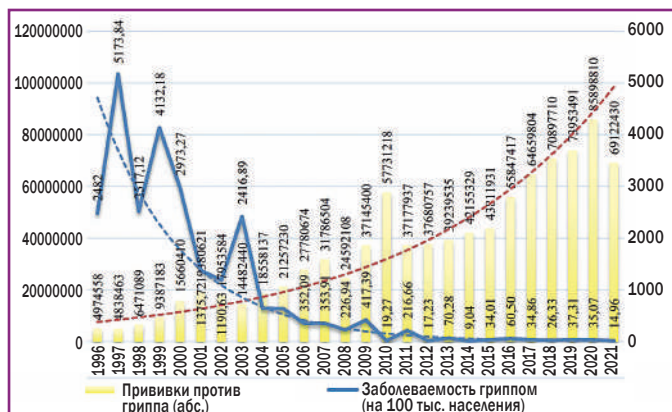


Рис. 2. Заболеваемость населения Российской Федерации гриппом и охват прививками населения Российской Федерации в 1996–2021 гг. [3] / The incidence of influenza in the population and vaccination coverage of the population of the Russian Federation in 1996–2021 [3]



Клинически проявляется снижением артериального давления, тахикардией, гипотермией, гипоксией, нарушениями гемостаза, отеком головного мозга, полиорганной недостаточностью.

- *Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (миокардит).*

- *Инфекционно-токсическая энцефалопатия.* Состояние обусловлено выраженными расстройствами гемо- и ликвородинамики в головном мозге и повышением внутричерепного давления. Клинически проявляется головной болью, рвотой, оглушенностью, возможно психомоторное возбуждение, расстройство сознания. Опасно развитием отека головного мозга, расстройством дыхания, комой.

- *Отек головного мозга.* Состояние обусловлено гипоксией мозговой ткани, гиперкапнией, метаболическим ацидозом, гипертермией. Клинически проявляется сильной диффузной головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, наличием менингеальных знаков, застойными явлениями в глазном дне, потерей сознания, судорогами, брадикардией и олигопноэ с развитием ОДН.

- *Острая иммуносупрессия* (острая иммуносупрессия беременных). Состояние обусловлено физиологической иммуносупрессией беременных и действием иммуносупрессивного домена в структуре белков вируса гриппа.

- *Неврологические осложнения* (менингит, энцефалит, арахноидит, энцефаломиелит, полирадикулоневрит, моно- и полиневрит, синдром Гийена — Барре, радикулит, неврит).

- *Синдром Рея.*

2. Вторичные осложнения гриппа:

- *Вторичная пневмония.* Состояние обусловлено присоединением бактериальной или грибковой флоры.

- *Септический шок.* Состояние обусловлено присоединением бактериальной или грибковой флоры.

- *Осложнения со стороны ЛОР-органов* (гайморит, отит, фронтит, синусит, тугоухость, лакунарная и фолликулярная ангина).

3. Декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек).

Осложненные формы гриппа являются одной из основных причин смерти в мире. Тяжесть эпидемий гриппа всегда коррелирует с увеличением смертности населения как от осложнений гриппа, так и от соматических болезней. Оценку влияния эпидемий гриппа на смертность населения принято проводить по показателю дополнительной смертности.

Дополнительная смертность — число случаев смерти, превышающее ожидаемое число умерших в определенное время года в местности, охваченной эпидемией. В различные годы показатели дополнительной смертности по отдельным нозологиям были различны, что, вероятно, можно объяснить этиологическими и патогенетическими особенностями гриппа в тот или иной период. Среди всех классов заболеваний основное место в структуре дополнительной смертности от гриппа занимает класс болезней органов кровообращения — ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, гнойный миокардит, перикардит, эндокардит, а затем класс болезней органов дыхания — внебольничная пневмония, хронический бронхит, эмфизема, бронхиальная астма. Среди других классов болезней можно отметить влияние эпидемий гриппа на повышение смертности от злокачественных новообразований (преимущественно в группе лиц старше 50 лет), энцефалита, сахарного диабета, болезни Паркинсона и иммунодефицитных заболеваний. Наиболее

часто смерть от гриппа и его осложнений регистрируется у лиц старших возрастных групп, страдающих одновременно хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Наличие других соматических заболеваний еще более увеличивает возможность смертельного исхода [8].

Массовая иммунизация против гриппа, внедряемая по рекомендациям ВОЗ, продемонстрировала убедительные результаты: применение гриппозных вакцин позволило снизить риск заболеваемости здорового населения на 70–90%. Более того, вакцинация пожилых людей уменьшает количество тяжелых заболеваний и осложнений на 60% и случаев смерти — на 80%. Данный метод борьбы с гриппом приоритетен и в России. В рамках Национального календаря профилактических прививок иммунизируются дети с 6 мес, учащиеся 1–11 классов, студенты высших и средних профессиональных учебных заведений, а также взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (сотрудники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.), и люди старше 60 лет [9].

На сегодняшний день доказано, что вакцинация может защитить не только от инфекционных заболеваний, но и от их системных последствий в отношении повышения сердечно-сосудистых рисков, тяжести течения хронических неинфекционных заболеваний. Вакцинация снижает риск госпитализации в связи с болезнями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, снижает общую смертность, и эти эффекты максимально выражены у лиц старших возрастных групп [10]. Важнейшие метаанализы данных обсервационных исследований и небольших рандомизированных контролируемых исследований подчеркнули связь между вакцинацией против гриппа и значительным снижением смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [11–13].

Проведено несколько крупных испытаний для изучения влияния вакцин против сезонного гриппа на исходы ССЗ [14–17]. Метаанализ 2021 г., в котором приняли участие почти 240 000 пациентов с ССЗ, показал, что вакцинация против гриппа связана со снижением относительного риска смерти от всех причин и смерти от ССЗ на 28% и 18% соответственно и снижением относительного риска смерти на 13%, риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение среднего периода наблюдения 20 месяцев по сравнению с плацебо или отсутствием вакцинации [15]. Впоследствии многоцентровое исследование IAMI показало, что введение инактивированной противогриппозной вакцины вскоре после госпитализации по поводу ИМ или стабильной ИБС с высоким риском связано со снижением риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 28% [16]. Отмечено снижение смертности от ССЗ на 41% и снижение смертности от всех причин на 41% по сравнению с плацебо. Эффективность отдельных вакцинных препаратов у пациентов с высоким риском ССЗ еще предстоит установить, но до сих пор не было обнаружено различий в сердечно-легочных исходах между иммунопрофилактикой с помощью высокодозовой трехвалентной и стандартной четырехвалентной вакцины у пациентов, госпитализированных по поводу острого ИМ или сердечной недостаточности [17].

Корейское многоцентровое ретроспективное исследование «случай-контроль», в котором оценивалась эффективность противогриппозной вакцины в профилактике госпитализации в связи с обострением сердечно-легочной недостаточности, показало общую эффективность вакцинации в виде снижения госпитализации по поводу обострения сердечно-легочных заболеваний на 33,7% (95% ДИ 14,0–49,0%;  $p = 0,002$ ).

Логистический регрессионный анализ показал, что вакцинация против гриппа на 56,0% снижала риск госпитализации в связи с обострением ИБС и хронической сердечной недостаточности у пациентов в возрасте 65 лет и старше (95% ДИ 32,1-71,4%,  $p = 0,002$ ) [18].

Лицам старше 60 лет, как здоровым, так и из групп риска, рекомендуется однократная ежегодная вакцинация не менее чем за 2-3 недели до начала сезонного подъема (в большинстве случаев в период с октября по май), она также может проводиться и в течение сезона гриппа, если человек не успел привиться ранее [10].

Для профилактики заболевания применяют несколько типов противогриппозных вакцин. Можно выделить 2 основных типа — живые и инактивированные.

Живые гриппозные вакцины содержат живой ослабленный вирус, способный заражать клетки человека, но неспособный эффективно размножаться в организме. Несмотря на высокую эффективность, эти вакцины имеют один серьезный недостаток — потенциальную возможность реверсии вакцинных штаммов, т. е. восстановления их инфекционных свойств. В России такие вакцины практически не применяются, однако в США в последнее время частота их использования возрастает.

Наиболее распространен другой тип вакцин, применяемый повсеместно, — инактивированные гриппозные вакцины. Эти препараты содержат инактивированные вирусные частицы или их фрагменты.

Выделяют:

- цельновирионные вакцины;
- расщепленные, или сплит-вакцины;
- субъединичные вакцины.

Все они имеют различия по иммуногенности и реактогенности. Как правило, наиболее иммуногенными являются цельновирионные вакцины, однако при этом они обладают наибольшей реактогенностью. Расщепленные и субъединичные вакцины менее реактогенны, однако их иммуногенность, как правило, ниже, чем у цельновирионных. Это обусловлено особенностями иммунного ответа организма на антигены различных типов — иммунный ответ на корпускулярные комплексные антигены, как правило, значительно сильнее, чем на отдельные белки.

В настоящее время для повышения иммуногенности вакцин при сохранении их низкой реактогенности применяют различные технологии. Наиболее распространено добавление в состав вакцины иммуноадъювантов. Чаще всего при создании вакцин применяют гидроксид алюминия. Иммуноадъювант азоксимера бромид входит в состав отечественных вакцин семейства Гриппол®. Другой иммуноадъювант — сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина (Совидон) входит в состав гриппозной вакцины Совигрипп®. Эти гриппозные вакцины содержат в своем составе антигены только 3 видов штаммов сезонного гриппа, которые ежегодно рекомендует ВОЗ для вакцин, и их содержание не превышает 5 мкг каждого штамма.

Российской гриппозной вакциной, отвечающей всем рекомендациям ВОЗ по качественному и количественному содержанию антигенов вирусов гриппа, является Ультрикс® — вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная расщепленная.

Технология производства гриппозной вакцины Ультрикс® основана на новом подходе к разрушению вирионов высокоэффективным детергентом  $\beta$ -октилгликозидом, переводом в растворимое состояние поверхностных и внутренних антигенов вируса гриппа, а также значительной части липидов вирусной мембраны, с последующей самосборкой поверхностных и внутренних антигенов. Внутренние антигены вируса

гриппа, выделенные с максимально сохраненной антигенной активностью, чрезвычайно важны для формирования противогриппозного клеточного иммунитета у вакцинируемых людей, что способствует усилению перекрестного иммунитета против дрейфующих штаммов вируса гриппа. В результате проведенных исследований установлена хорошая переносимость и безопасность применения вакцины Ультрикс® во всех возрастных группах от 6 месяцев до 60 лет и старше по клиническим показателям. Применение вакцины Ультрикс® у детей и взрослых не сопровождалось повышением продукции общего IgE, отмечено его снижение у лиц с латентной сенсibilизацией, что свидетельствует об отсутствии аллергизирующего действия вакцины. Иммуногенная активность вакцины Ультрикс® по уровню четырехкратных сероконверсий, по кратности прироста антител и по уровню серопротекции соответствует требованиям Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также международным требованиям Комитета патентованных медицинских продуктов (СРМР ЕМ ЕА) [19-21].

В эпидемическом сезоне 2015/2016 г. с участием добровольцев 18-55 лет проведено сравнительное исследование трех противогриппозных вакцин: Совигрипп®, Гриппол® плюс и Ультрикс®. В ходе исследования не было отмечено как серьезных нежелательных явлений, так и нежелательных явлений сильной степени выраженности. У людей, иммунизированных вакциной Ультрикс®, регистрировались преимущественно местные реакции, которые проявлялись в виде боли и припухлости в месте инъекции, зуда. Они имели транзиторный характер и исчезали без применения лекарственных средств. В целом анализ побочных реакций, возникших в первые 5 дней у добровольцев, привитых инактивированными вакцинами Ультрикс®, Совигрипп®, Гриппол® плюс, показал их сходство по поствакцинальным реакциям. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности исследуемых препаратов.

Иммуногенная активность вакцин Совигрипп®, Гриппол® плюс и Ультрикс®, оцененная с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА), при однократной внутримышечной иммунизации добровольцев 18-55 лет соответствовала требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным сезонным вакцинам. Была показана достаточная иммуногенная активность в отношении вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и В, сходная у этих трех вакцин как среди всех вакцинированных добровольцев, так и среди серонегативных лиц, согласно требованиям, предъявляемым к инактивированным гриппозным вакцинам Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [22].

Сравнительная характеристика составов вакцин Ультрикс®, Совигрипп®, Гриппол® представлена в табл. 3.

Е. П. Сельковой и соавт. установлена высокая иммуногенная активность вакцины Ультрикс®. Уровень сероконверсии у привитых с высокими рисками заболевания гриппом и острыми респираторно-вирусными инфекциями с титром антител в первой сыворотке  $< 1:10$ - $1:320$  к вирусам А(H1N1) pdm09, А(H3N2) и В составил 60,5%, 61,9% и 33,8% соответственно; с титром антител в первой сыворотке  $\leq 1:20$  — 77,7%, 95,8% и 40,0% соответственно. Полученные показатели значительно выше критерия СРМР (Европейской комиссии по лекарственным средствам) для вакцинных штаммов вирусов гриппа А и находятся на уровне требуемого критерия для вируса гриппа В [23].

Известно, что клеточный иммунитет является более кросс-реактивным для дрейфующих эпидемических штаммов вируса гриппа, а также одним из существенных факторов защиты людей от заболевания гриппом. Способность индуцировать клеточный

Таблица 3

## Сравнительная характеристика составов вакцин [9] / Comparative characteristics of vaccine compositions [9]

Ультрикс®		Совигрипп®		Гриппол®	
Раствор для в/м введения	0,5 мл (1 доза)	Раствор для в/м введения	0,5 мл (1 доза)	Раствор для в/м введения	0,5 мл (1 доза)
Гемагглютинин вируса гриппа типа A(N1N1)	15 мкг ГА	Гемагглютинин вируса гриппа типа A(N1N1)	5 мкг	Гемагглютинин вируса гриппа типа A (штамм (H1N1))	5 мкг
Гемагглютинин вируса гриппа типа A(H3N2)	15 мкг ГА	Гемагглютинин вируса гриппа типа A(H3N2)	5 мкг	Гемагглютинин вируса гриппа типа A (штамм H3N2)	5 мкг
Гемагглютинин вируса гриппа типа В	15 мкг ГА	Гемагглютинин вируса гриппа типа В	11 мкг	Гемагглютинин вируса гриппа типа В	5 мкг
		Адьювант Совидон	500 мкг	Адьювант полиоксидоний	500 мкг

иммунитет может быть одним из важных факторов увеличения профилактической эффективности вакцины Ультрикс® [24].

Приоритетом в настоящее время является использование четырехвалентных вакцин, обеспечивающих развитие наиболее устойчивого иммунитета. В России такой вакциной, отвечающей всем рекомендациям ВОЗ, является Ультрикс® Квадри — вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная расщепленная (РУ № ЛП-005594 от 19 июня 2019 г.). Препарат представляет собой смесь протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А (подтипы H1N1 и H3N2) и типа В (линии Ямагата и Виктория) в фосфатно-солевом буферном растворе.

Антигены получают из очищенных вирусов гриппа типа А (подтипы H1N1 и H3N2) и типа В (линии Ямагата и Виктория), выращенных отдельно в развивающихся куриных эмбрионах. Антигенный состав вакцины изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ. Вакцина формирует высокий специфический иммунитет против гриппа типа А и В. Важным отличием является то, что в ее составе содержится не менее 15 мкг антигена каждого штамма вируса (согласно рекомендациям ВОЗ). Изучение иммуногенной активности четырехвалентной инактивированной расщепленной вакцины для профилактики гриппа Ультрикс® Квадри показало, что она соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации.

Показания к применению вакцины Ультрикс® Квадри — активная ежегодная профилактическая иммунизация против сезонного гриппа детей с 6 месяцев, беременных и взрослых. Для массовой иммунизации населения против сезонного гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок (НКПП) вакцина Ультрикс® Квадри применяется с 2019 г.

В сравнительном исследовании вакцины Ультрикс® 45 мкг и Ваксигрипп у пожилых иммуногенность была сходной по уровню сероконверсии антител к вирусу гриппа А(H1N1) — 80%, А(H3N2) — 85%, В — 65%. Фактор сероконверсии составил к вирусу гриппа А(H1N1) 9,5, А(H3N2) — 12,1, В — 28,3. Серопротекция наблюдалась к вирусу гриппа А(H1N1) у 70%, А(H3N2) — у 90%, В — у 50% привитых.

Иммуногенность у пожилых вакцины Ваксигрипп (45 мкг) по уровню сероконверсии антител к вирусу гриппа А(H1N1) была равна 95%, А(H3N2) — 90%, В — 80%. Фактор сероконверсии к вирусу гриппа А(H1N1) достиг 21,9, А(H3N2) — 12,6, В — 7,5. Серопротекция наблюдалась к вирусу гриппа А(H1N1) у 95%, А(H3N2) — у 90%, В — у 80% привитых [25].

Таким образом, ежегодная вакцинация, проводимая перед каждым сезоном актуальными 3- или 4-валентными вак-

цинами, является действенной, современной и безопасной мерой борьбы с гриппом, способствует значительному снижению заболеваемости, развития осложнений и смертности населения. Пациенты старше 65 лет ввиду большего риска тяжелого течения и летального исхода как от гриппа, так и от декомпенсации сопутствующих заболеваний, вызванной гриппом, обязательно должны быть вакцинированы однократно ежегодно не менее чем за 2-3 недели до начала сезонного подъема заболеваемости.

Чрезвычайно важно поддерживать надзор за гриппом во всех странах, несмотря на пандемию COVID-19, чтобы своевременно принимать решения о мерах ограничения распространения вируса. Не стоит забывать, что вирус гриппа по-прежнему является крайне опасным патогеном, обладающим способностью к изменчивости с возможным образованием опаснейших пандемических штаммов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Swets M. C., Russell C. D., Harrison E. M., Docherty A. B., Lone N., Girvan M., Hardwick H. E.; ISARIC4C Investigators, Visser L. G., Openshaw P. J. M., Groeneveld G. H., Semple M. G., Baillie J. K. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses // *Lancet*. 2022; 399 (10334): 1463-1464. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00383-X. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35344735; PMCID: PMC8956294.
- Lo Re V., Dutcher S. K., Connolly J. G., et al. Association of COVID-19 vs Influenza With Risk of Arterial and Venous Thrombotic Events Among Hospitalized Patients // *JAMA*. 2022; 328 (7): 637-651. DOI: 10.1001/jama.2022.13072.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2022. P. 340.]
- Tan L. Adult vaccination: now is the time to realize an unfulfilled potential // *Human Vacc Immunother*. 2015; 9: 2158-2166.
- Bula C. J., Ghiraldi G., Weitlisbach V., et al. Infections and functional impairment in nursing home residents: a reciprocal relationship // *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 700-706.
- Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. Cornelia M. Weyandcorresponding author and Jorg J. Goronzy // *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13 (Suppl 5): S422-S428.
- Грипп у взрослых: диагностика, лечение, способы и методы неспецифической профилактики. Методические рекомендации / Под ред. Васина А. В., Сологуб Т. В. СПб, 2016. 82 с.



- [Influenza in adults: diagnosis, treatment, methods of nonspecific prevention. Guidelines. Pod red. Vasina A. V., Sologub T. V. Sankt-Peterburg, 2016. P. 82.]
8. Сморodinцева Е. А., Маринич И. Г., Столяров К. А. Влияние современных эпидемий гриппа на смертность взрослого населения от соматических болезней // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2008; 2 (22): 367-368.  
[Smorodintseva Ye. A., Marinich I. G., Stolyarov K. A. influence of modern influenza epidemics on adult mortality from somatic diseases // Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2008. №2 (22). Pp. 367-368.]
  9. Краснова Е. И., Карпович Г. С., Проворова В. В., Шестаков А. Е., Казакова Ю. В. Грипп в период пандемии COVID-19, эпидемиологическая характеристика, подходы к вакцинации // Лечащий Врач. 2021; 4 (24): 50-56. DOI: 10.51793/OS.2021.98.48.009.  
[Krasnova Ye. I., Karpovich G. S., Provorova V. V., Shestakov A. Ye., Kazakova Yu. V. Influenza during the COVID-19 pandemic, epidemiological characteristics, approaches to vaccination // The Lechaschi Vrach Journal 2021; 4 (24): 50-56. DOI: 10.51793/OS.2021.98.48.009.]
  10. Методические рекомендации подготовлены по инициативе Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». Версия 1. М., 2020. 50 с.  
[Methodological recommendations were prepared on the initiative of the All-Russian Public Organization «Russian Association of Gerontologists and Geriatricians» Version 1. Moskva, 2020. P. 50.]
  11. Udell J. A., et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis // J. Am. Med. Assoc. 2013; 310: 1711-1720. DOI: 10.1001/jama.2013.279206.
  12. Yedlapati S. H., et al. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Heart Assoc. 2021; e019636. DOI: 10.1161/JAHA.120.019636.
  13. Behrouzi B., Udell J. A. Universal flu vaccines: a shot at lifelong cardioprotection? // Nat Rev Cardiol. 2022; 19 (3): 145-146. DOI: 10.1038/s41569-021-00670-w. PMID: 35027698; PMCID: PMC8757624.
  14. Fröbert O., et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // Circulation. 2021; 144: 1476-1484. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042.
  15. Vardeny O., et al. Effect of high-dose trivalent vs standard-dose quadrivalent influenza vaccine on mortality or cardiopulmonary hospitalization in patients with high-risk cardiovascular disease: a randomized clinical trial // J. Am. Med. Assoc. 2021; 325: 39-49. DOI: 10.1001/jama.2020.23649.
  16. Hollingsworth R., et al. Effectiveness of the quadrivalent high-dose influenza vaccine for prevention of cardiovascular and respiratory events in people aged 65 years and above: rationale and design of a real-world pragmatic randomized clinical trial // Am. Heart J. 2021; 237: 54-61. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.03.007.
  17. Loeb M., et al. Randomized controlled trial of influenza vaccine in patients with heart failure to reduce adverse vascular events (IVVE): rationale and design // Am. Heart J. 2019; 212: 36-44. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.02.009.
  18. Seo Y. B., Suk Choi W., Hyeon Baek J. et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute exacerbation of cardiopulmonary disease in Korea from 2011 to 2012 // Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2014; 10 (2): 423-427.
  19. Никоноров И., Максакова В., Фельдблюм И., Коншина О., Ерофеева М. Отечественный препарат последнего поколения для профилактики гриппа // Врач. 2014; 3.  
[Nikonorov I., Maksakova V., Fel'dblyum I., Konshina O., Yerofeyeva M. Domestic drug of the latest generation for the prevention of influenza // Vrach. 2014; 3.]
  20. Селькова Е. П., Гренкова Т. А., Гудова Н. В., Оганесян А. С., Полежаева Н. А. Эпидемиологическая значимость вакцинопрофилактики гриппа. Отечественная противогриппозная вакцина последнего поколения // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 4.  
[Sel'kova Ye. P., Grenkova T. A., Gudova N. V., Oganesyana A. S., Polezhayeva N. A. Epidemiological significance of influenza vaccination. Domestic influenza vaccine of the last generation // Epidemiology and infectious diseases. Aktual'nyye voprosy. 2014; 4.]
  21. Erofeeva M. K., Nikonorov I. J., Maksakova V. L., Stukova M. A., Konshina O. S., Okhapkina E. A., Voichevskaya E. M., Korovkin S. A., Melnikov S. J., Kiselev O. I. Protective Properties of Inactivated Virosomal Influenza Vaccine // Procedia in Vaccinology. 2014; 8: 24-33. 7th Vaccine & ISV Annual Global Congress.
  22. Вакцинация от гриппа — надежный способ пережить эпидемический сезон // Ремедиум. 2016; 12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsinatsiya-ot-grippa-nadezhnyy-sposob-perezhit-epidemicheskyy-sezon> (дата обращения: 22.02.2021).
  - [Flu vaccination is a reliable way to survive the epidemic season // Remedium. 2016; 12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsinatsiya-ot-grippa-nadezhnyy-sposob-perezhit-epidemicheskyy-sezon> (Accessed: 22.02.2021).]
  23. Concept Paper on the Revision of the CPMP/BWP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96). London, 31 May, 2001/ CPMP/EWP/1045/01.
  24. Селькова Е. П., Гренкова Т. А., Аleshkin В. А., Гудова Н. В., Лыткина И. Н., Михайлова Е. В., Яшина А. Я., Федякина И. Т. Изучение иммуногенности, эффективности и переносимости отечественной вакцины «Ультрикс®» среди лиц повышенного риска инфицирования и заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 1: 59-66.  
[Sel'kova Ye. P., Grenkova T. A., Aleshkin V. A., Gudova N. V., Lytkina I. N., Mikhaylova Ye. V., Yashina A. Ya., Fedyakina I. T. Study of the immunogenicity, efficacy and tolerance of the domestic vaccine «Ultrix®» among persons at increased risk of infection and the incidence of influenza and acute respiratory viral infections // Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy. 2016; 1: 59-66.]
  25. Маркова Т. П., Ярилина Л. Г., Ким М. Н. Вакцинопрофилактика гриппа. Новая отечественная вакцина Ультрикс® // Русский медицинский журнал. 2014; 25: 1862. [https://www.rmj.ru/articles/bolezn\\_i\\_dykhatelynykh\\_putey/Vakcinoprofilaktika\\_grippa\\_Novaya\\_otechestvennaya\\_vakcina\\_Ulytriks/#ixzz7asgFdpSK](https://www.rmj.ru/articles/bolezn_i_dykhatelynykh_putey/Vakcinoprofilaktika_grippa_Novaya_otechestvennaya_vakcina_Ulytriks/#ixzz7asgFdpSK).  
[Markova T.P., Yarinina L.G., Kim M.N. Influenza vaccination. New domestic vaccine Ultrix® // RMJ. 2014; 25: 1862. [https://www.rmj.ru/articles/bolezn\\_i\\_dykhatelynykh\\_putey/Vakcinoprofilaktika\\_grippa\\_Novaya\\_otechestvennaya\\_vakcina\\_Ulytriks/#ixzz7asgFdpSK](https://www.rmj.ru/articles/bolezn_i_dykhatelynykh_putey/Vakcinoprofilaktika_grippa_Novaya_otechestvennaya_vakcina_Ulytriks/#ixzz7asgFdpSK).]

#### Сведения об авторах:

**Краснова Елена Игоревна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; [krasnova-inf@rambler.ru](mailto:krasnova-inf@rambler.ru)

**Проворова Вероника Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; [provorova.ydif@mail.ru](mailto:provorova.ydif@mail.ru)

**Хохлова Наталья Игоревна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; [talitas@bk.ru](mailto:talitas@bk.ru)

#### Information about the authors:

**Elena I. Krasnova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [krasnova-inf@rambler.ru](mailto:krasnova-inf@rambler.ru)

**Veronika V. Provorova**, MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [provorova.ydif@mail.ru](mailto:provorova.ydif@mail.ru)

**Natalya I. Khokhlova**, MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; [talitas@bk.ru](mailto:talitas@bk.ru)

Поступила/Received 06.09.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022