

Оценка профилактической эффективности инактивированных противогриппозных вакцин для профилактики сезонного гриппа

К. В. Жданов¹, К. Касьяненко*¹, О. В. Мальцев¹, Н. И. Львов¹,
Д. А. Лioзнов^{2,3}, И. И. Лапиков⁴, К. С. Иванов¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

² ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ Институт кибербезопасности и цифровых технологий РТУ МИРЭА, Москва

Резюме

Актуальность. В настоящее время вакцинация против гриппа признана наиболее эффективной стратегией борьбы с распространением заболевания. В связи с этим актуальным становится вопрос выбора оптимального вакцинного препарата, обладающего высокой иммуногенностью и благоприятным профилем безопасности. **Цель.** Оценить профилактическую эффективность инактивированных вакцин против гриппа (четырёхвалентной субъединичной адьювантной и тривалентной), а также реактогенность четырёхвалентной вакцины. **Материалы и методы.** В исследование участвовал 491 человек, 152 из которых были вакцинированы четырёхвалентной инактивированной субъединичной адьювантной вакциной «Гриппол Квадривалент», 118 – тривалентной инактивированной вакциной и 221 человек из числа добровольцев, которые не были вакцинированы против гриппа в эпидемический сезон 2018–2019 гг. **Результаты.** Инактивированные вакцины имеют высокую профилактическую эффективность в отношении сезонных штаммов вируса гриппа. Наименьшее число случаев гриппа и острых респираторных заболеваний негриппозной этиологии зарегистрировано среди привитых «Гриппол Квадривалент». Среди привитых инактивированной вакциной не отмечено случаев осложнённого течения гриппа, заболевание протекало преимущественно в лёгкой и среднетяжёлой формах. Течение раннего поствакцинального периода при применении вакцины «Гриппол Квадривалент» не имеет особенностей по сравнению с другими вакцинными препаратами. **Выводы.** Наибольшую профилактическую эффективность в отношении сезонных штаммов вируса гриппа в эпидемический сезон 2018–2019 гг. показала четырёхвалентная субъединичная адьювантная вакцина.

Ключевые слова: четырёхвалентная вакцина, противогриппозная вакцина, адьювантная вакцина, профилактика гриппа
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Жданов К. В., Касьяненко К., Мальцев О. В. и др. Оценка профилактической эффективности инактивированных противогриппозных вакцин для профилактики сезонного гриппа. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 98–106. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-98-106>

Evaluation of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines Prophylactic Efficacy

KV Zhdanov¹, K Kasyanenko*¹, OV Mal'cev¹, NI Lvov¹, DA Lioznov^{2,3}, II Lapikov⁴, KS Ivanov¹

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia

² The Smorodintsev Research Institute of Influenza (a Russian Ministry of Health federal institution), Russia

³ The Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

⁴ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «MIREA – Russian Technological University», Russia

Abstract

Relevance. Seasonal flu vaccination is still the most effective way to protect against flu viruses and help to reduce the burden of flu illnesses. Another possible benefit is the impact of yearly vaccines on severity of breakthrough infection. In this regard, the issue of choosing safe vaccine with high immunogenicity becomes relevant. **Aims.** To evaluate the prophylactic efficacy of inactivated seasonal flu vaccines (quadrivalent subunit vaccine with adjuvant and trivalent vaccine) and reactogenicity of quadrivalent vaccine.

Materials and methods. 491 cases were included in our study: 152 cases received adjuvanted quadrivalent subunit flu vaccine «Grippol Quadrivalent», 118 cases received trivalent inactivated flu vaccine and 221 cases who have received no vaccinations

* Для переписки: Касьяненко Кристина, преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. +7 (911) 262-06-33, dr.snegur@gmail.com. ©Жданов К. В. и др.

** For correspondence: Kasyanenko Kristina, lecturer at the department of infectious diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy Russia. +7 (911) 262-06-33, dr.snegur@gmail.com. ©Zhdanov KV, et al.

during 2018–2019 epidemic season. **Results.** inactivated vaccines showed high prophylactic efficacy in preventing seasonal influenza. Incidence of influenza and other viral respiratory disease cases was lowest in «Grippol Quadrivalent» group. Breakthrough influenza cases in individuals vaccinated with inactivated vaccine were predominantly mild, no severe cases were reported. The early post-vaccination period in «Grippol Quadrivalent» group showed no variation in adverse events with other vaccines. **Conclusion.** Adjuvanted quadrivalent subunit flu vaccine was the most efficacious in preventing influenza in 2018–2019 epidemic season.

Keywords: quadrivalent vaccine, flu vaccine, adjuvanted flu vaccine, influenza prophylaxis
No conflict of interest to declare.

For citation: Zhdanov KV, Kasyanenko K, Mal'cev OV, et al. Evaluation of seasonal inactivated influenza vaccines prophylactic efficacy. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(5): 98–106 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-5-98-106>

Введение

До пандемического распространения SARS-CoV-2 в 2020 г., вирус гриппа ежегодно приводил к развитию более чем 4 млн тяжёлых случаев заболевания, четверть из которых протекала с осложнениями или заканчивалась летально [1]. Наиболее эффективной стратегией по предотвращению распространения гриппа остаётся вакцинация. Однако в связи с особенностями антигенной изменчивости вируса существует риск потенциального несоответствия рекомендованных для включения в состав вакцин штаммов вируса гриппа с циркулирующими, что приводит к значительному снижению эффективности иммунизации. Наглядным примером служит случай использования в 2000–2010 гг. в США и Тайване тривалентных вакцин, у которых было несовпадение штаммового состава по гемагглютинирующему вирусу гриппа В с циркулировавшим, в результате чего профилактическая эффективность вакцинации снизилась до 54–66% [2–4]. Клиническое течение гриппа В практически не отличается от гриппа А и также может протекать в осложнённой форме и приводить к неблагоприятным исходам.

Заболеваемость гриппом как в мире, так и в Российской Федерации на протяжении последних десятилетий сохранялась на высоком уровне [5]. В связи с этим в 2012 г. ВОЗ рекомендовала включать в состав вакцин обе антигенные линии вируса гриппа В (В/Yamagata и В/Victoria) [6]. Переход на широкое применение квадριвалентных вакцин направлен на увеличение продолжительности жизни населения и снижение бремени заболевания. В Российской Федерации в 2019 г. был утверждён «План поэтапного перехода на использование квадριвалентных вакцин для профилактики гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок в период 2019–2021 гг.»

Для специфической профилактики гриппа в настоящее время применяются живые аттенуированные, рекомбинантные и инактивированные вакцины. Последние, в свою очередь, подразделяются на цельновирионные, субъединичные (с адьювантом/без адьюванта) и сплит-вакцины. Несмотря на то, что данные метаанализов свидетельствуют о сопоставимой профилактической эффективности каждой из перечисленных разновидностей профилактических препаратов, состав,

кратность введения, реактогенность отдельных вакцин имеет ряд существенных различий [7,8]. Более того, рекомендованные вакцины стандартизированы по количеству содержащегося в них вирусного антигена (гемагглютинина или нейраминидазы вируса гриппа), но не по результирующей серопротективности, в связи с чем иммуногенность каждой из них может значительно варьировать [9,10]. В связи с этим нами было проведено исследование по оценке профилактической эффективности инактивированных вакцин против гриппа в эпидемическом сезоне 2018–2019 гг.

Цель исследования – оценить профилактическую эффективность инактивированных вакцин против гриппа (четырёхвалентной и тривалентной), а также реактогенность четырёхвалентной вакцины.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ числа заболевших среди лиц, привитых противогриппозными вакцинами и невакцинированных в эпидемический сезон 2018–2019 гг. Дополнительно была проведена оценка реактогенности четырёхвалентной вакцины.

В исследовании использовались данные медицинской документации 491 человека в возрасте от 18 до 60 лет. Вакцинацию проводили в октябре–ноябре 2018 г. Вакцины от гриппа вводили внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча в объёме 0,5 мл однократно.

Четырёхвалентная инактивированная субъединичная вакцина Гриппол® Квадριвалент (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) включает по 5 мкг гемагглютинина штаммов вируса гриппа А/Н1N1и А/Н3N2 и гриппа В/Yamagata и В/Victoria (производства ФГУП СПбНИИВС ФМБА России), а также 500 мкг адьюванта азоксимера бромида. В группе сравнения использовалась инактивированная тривалентная субъединичная адьювантная вакцина, используемая в рамках Национального календаря профилактических прививок. Все вакцины содержали эпидемические штаммы, рекомендованные ВОЗ на сезон 2018–2019 гг.

Группу вакцинированных «Гриппол Квадριвалент» составили 152 человека, группу привитых инактивированной тривалентной вакциной – 118 человек, группу невакцинированных – 221 доброволец. Распределение лиц, вошедших

в исследование, по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Средний возраст участников исследования составил $28,3 \pm 8,8$ лет. Привитые вакциной «Гриппол Квадривалент» были старше участников, получивших тривалентную вакцину и непривитых. Мужчины составили 92%.

Профилактическую эффективность противогриппозных вакцин оценивали путем сравнения частот регистрации случаев заболевания гриппом в исследуемых группах с ноября 2018 г. по апрель 2019 г. Также оценили частоту регистрации острых респираторных заболеваний (ОРЗ) негриппозной этиологии. Все выявленные случаи заболевания были распределены по степени тяжести течения согласно клиническим рекомендациям «Грипп у взрослых» и «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» [11,12].

Случай гриппа считался подтвержденным только при наличии результатов лабораторной верификации с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения РНК вируса гриппа А (подтипы H3N2 и H1N1pdm09) и В (линии Ямагата и Виктория) в мазках из носоглотки.

Реактогенность вакцины «Гриппол Квадривалент» оценивали по наличию и продолжительности (среднее значение длительности и стандартное отклонение, $M \pm SD$) поствакцинальных реакций, отраженных в медицинской документации. нежелательные явления, которые могли быть связаны с введением вакцины, были стратифицированы в группы «Местные реакции» и «Общие реакции».

Статистический анализ проведен с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python. Для статистического анализа выбраны непараметрические методы статистики – для однофакторного анализа использован точный критерий Фишера, для многофакторного анализа применялся критерий

согласия Пирсона. Уровнем статистической значимости выбран $p \leq 0,05$, для снижения вероятности ошибок первого рода использована поправка Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Для оценки профилактической эффективности инактивированных вакцин проведено сравнение частот регистрации случаев гриппа в сравниваемых группах за весь период наблюдения (табл. 2).

Данные таблицы показывают, что число случаев заболевания гриппом среди привитых вакциной «Гриппол Квадривалент» статистически значимо ниже, чем в группах сравнения (1,97% по сравнению с 27,97% в группе получивших тривалентную вакцину и 12,22% в группе непривитых), при этом случаев заболевания гриппом В у представителей в группе «Гриппол Квадривалент» не отмечено ($p = 0,001$).

Грипп А (H1N1) регистрировался только среди непривитых (0,45%). Частота регистрации случаев гриппа А(H3N2) среди участников, привитых вакциной «Гриппол Квадривалент», была статистически значимо ниже, чем в группах сравнения – 3 случая (1,97%) по сравнению с 28 (23,73%) в группе привитых тривалентной вакциной и 24 (10,86%) среди непривитых ($p = 0,001$).

Результаты, полученные при анализе частоты регистрации ОРЗ негриппозной этиологии в сравниваемых группах, а также распределение всех случаев заболевания по степени тяжести представлены в таблице 3.

За весь период наблюдения грипп и ОРЗ негриппозной этиологии были зарегистрированы у 161 (32,79%) участника исследования. Наименьшее число участников, обратившихся по поводу заболевания, отмечено среди привитых вакциной «Гриппол Квадривалент»: 20% (30 человек) по сравнению с 56% (66 человек) и 29% (65 человек)

Таблица 1. Половой и возрастной состав участников, включённых в исследование
Table 1. Study population characteristics

Характеристика Characteristic	Всего случаев (n = 491) Total, cases (n = 491)	Гриппол Квадривалент (n = 152) Grippol Quadrivalent (n = 152)	Тривалентная вакцина (n = 118) Trivalent vaccine (n = 118)	Не вакцинированы (n = 221) No vaccine (n = 221)
Возраст Age				
Средний возраст, лет (M ± SD) Mean age, years (M ± SD)	28,3 ± 8,8	38,5 ± 8,9	23,2 ± 3,1	23,2 ± 2,9
Пол Sex				
Мужчины Male	451/491 (92%)	112/152 (74%)	118/118 (100%)	221/221 (100%)
Женщины Female	40/491 (8%)	40/152 (26%)	-	-

Таблица 2. Частота регистрации гриппа в сравниваемых группах за период наблюдения
Table 2. Influenza incidence in comparable groups during observation period

Тип/подтип Influenza type/subtype	Частота регистрации (%) Incidence rate (%)			
	Всего случаев Total, cases	Грипп А(Н1N1) Influenza A(H1N1)	Грипп А(Н3N2) Influenza A(H3N2)	Грипп В/Виктория Influenza B(Victoria)
Всего участников, человек (n = 491) Total, participants (n = 491)	63/491 (12,83%)	1/491 (0,2%)	55/491 (11,2%)	7/491 (1,43%)
Гриппол Квадривалент (n = 152) Grippol Quadrivalent (n = 152)	3/152* [^] (1,97%)	0/152 (0%)	3/152* [^] (1,97%)	0/152 [^] (0%)
Тривалентная вакцина (n = 118) Trivalent vaccine (n = 118)	33/118* (27,97%)	0/118 (0%)	28/118* (23,73%)	5/118 (4,24%)
Не вакцинированы (n = 221) No vaccine (n = 221)	27/221 (12,22%)	1/221 (0,45%)	24/221 (10,86%)	2/221 (0,9%)
<i>p</i>	0,001	0,543	0,001	0,015

Примечание: выделением жирным шрифтом значения столбца *p*-value обозначена статистическая значимость многофакторного анализа по критерию Пирсона с учетом поправки Бонферрони. * $p \leq 0,05$ при сравнении непривитых с группой, получавшей Гриппол Квадривалент или группой, получавшей тривалентную вакцину по точному критерию Фишера [^] $p \leq 0,05$ при сравнении группы, получавшей Гриппол Квадривалент с группой, получавшей тривалентную вакцину по точному критерию Фишера.

Note: Boldface font denoted the statistical significance using multivariate Pearson analysis including Bonferroni's correction for pairwise comparison. * $p \leq 0,05$ – comparison between the unvaccinated group and the Grippol Quadrivalent group or trivalent vaccine group (Fisher's exact test). [^] $p \leq 0,05$ – comparison between the Grippol Quadrivalent group and the trivalent vaccine group (Fisher's exact test).

в группе привитых тривалентной вакциной и невакцинированных соответственно ($p = 0,0001$).

Согласно полученным данным, большинство случаев обращений по поводу заболевания за весь период наблюдения приходилось на ОРЗ негриппозной этиологии (61% случаев, $p = 0,001$), которые чаще всего протекали легко (56% случаев). Грипп, составивший 39% всех обращений, имел преимущественно среднюю степень тяжести течения (54% случаев, $p = 0,001$).

Среди привитых вакциной «Гриппол Квадривалент» за весь период наблюдения зарегистрировано наименьшее число лиц, перенёсших грипп (3 человека против 33 и 27 из группы привитых тривалентной вакциной и невакцинированных соответственно, $p = 0,002$).

При анализе тяжести течения гриппа у участников из сравниваемых групп установлено, что в группе привитых вакциной «Гриппол Квадривалент» не было отмечено случаев тяжёлого течения гриппа: все случаи гриппа А(Н3N2) протекали в среднетяжёлой форме. Участники, привитые тривалентной вакциной, переносили грипп преимущественно легко ($p = 0,001$), в группе непривитых чаще развивался грипп средней степени тяжести ($p = 0,003$). Тяжёлая степень тяжести течения гриппа была зарегистрирована только у участников из групп сравнения и, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, более чем в 4 раза реже была отмечена в группе привитых тривалентной вакциной по сравнению с группой непривитых.

Оценка тяжести течения ОРЗ негриппозной этиологии в рассматриваемых группах показала, что среди вакцинированных «Гриппол Квадривалент» тяжелые формы заболевания не развивались: 85% случаев протекали легко ($p = 0,003$). В группе привитых тривалентной вакциной и у невакцинированных заболевание чаще всего протекало в лёгкой и среднетяжёлой формах ($p = 0,001$; $0,007$), однако при развитии тяжёлого течения (3 и 6 случаев соответственно) в 100% случаев регистрировалась пневмония. Стоит отметить, что среди вакцинированных «Гриппол Квадривалент» не было выявлено ни одного случая развития пневмонии.

У ряда лиц, включённых в исследование, за период наблюдения регистрировали неоднократные случаи заболевания. В связи с этим оценили частоту повторных случаев обращений за медицинской помощью по поводу гриппа и ОРЗ негриппозной этиологии.

Как представлено в таблице 4, большинство участников исследования обращались за медицинской помощью однократно (70%). В группе привитых вакциной «Гриппол Квадривалент» только у 10% (3 чел.) заболевание развилось повторно. Число сообщивших о повторных случаях развития болезни среди участников из групп сравнения было статистически значимо больше ($p = 0,008$), чем в группе «Гриппол Квадривалент». Вместе с тем, привитые тривалентной вакциной и непривитые обращались за медицинской помощью повторно одинаково часто. Также обращает на себя внима-

Таблица 3. Степени тяжести гриппа и ОРЗ негриппозной этиологии в сравниваемых группах
Table 3. Severity of influenza and other respiratory viral infections in comparable groups

	Частота регистрации (%) Incidence rate (%)				p
	Всего (n = 491) Total (n = 491)	Гриппол Квадριвалент (n = 152) Grippol Quadrivalent (n = 152)	Тривалентная вакцина (n = 118) Trivalent vaccine (n = 118)	Не вакцинированы (n = 221) No vaccine (n = 221)	
Всего обратились, человек Total number of participants seeking medical help	161/491 (32,79%)	30/152*^ (19,74%)	66/118* (55,93%)	65/221 (29,41%)	0,0001
Грипп Influenza					
Всего обратились, человек Total number of participants seeking medical help	63/161 (39,13%)	3/30*^ (10%)	33/66 (50%)	27/65 (41,54%)	0,0002
Лёгкая Mild	24/63 ^{zv} (38,09%)	0/3 ^v (0%)	21/33* ^z . ^{zv} (63,64%)	3/27 ^v (11,12%)	0,001
Средняя Moderate	34/63 ^z (53,97%)	3/3* ^z (100%)	11/33* ^z (33,33%)	20/27 ^z (74,07%)	0,001
Тяжёлая Severe	5/63 (7,94%)	0/3 (0%)	1/33 (3,03%)	4/27 (14,81%)	0,17
p	0,001	-	0,001	0,003	
ОРЗ Other respiratory viral infections					
Всего обратились, человек Total number of participants seeking medical help	98/161 (60,87%)	27/30*^ (90%)	33/66 (50%)	38/65 (58,46%)	0,001
Лёгкая Mild	55/98 ^{zv} (56,12%)	23/27* ^z . ^{zv} (85,19%)	19/33* ^z (57,58%)	13/38 ^z (34,21%)	0,003
Средняя Moderate	34/98 ^z (34,7%)	4/27* ^z (14,81%)	11/33 ^z (33,33%)	19/38 ^z (50%)	0,002
Тяжёлая Severe	9/98 (9,18%)	0/27 (0%)	3/33 (9,09%)	6/38 (15,79%)	0,324
p	0,001	0,003	0,001	0,007	

Примечание: выделением том значения столбца p-value обозначена статистическая значимость многофакторного анализа по критерию Пирсона с учетом поправки Бонферрони. *p ≤ 0,05 при сравнении непривитых с группой, получавшей Гриппол Квадριвалент или группой, получавшей тривалентную вакцину по точному критерию Фишера

^vp ≤ 0,05 при сравнении группы, получавшей Гриппол Квадριвалент с группой, получавшей тривалентную вакцину по точному критерию Фишера.

Note: Boldface font denoted the statistical significance using multivariate Pearson analysis including Bonferroni's correction for pairwise comparison.

^vp ≤ 0,05 – comparison between the unvaccinated group and the Grippol Quadrivalent group or trivalent vaccine group (Fisher's exact test). *p ≤ 0,05 – comparison between the Grippol Quadrivalent group and the trivalent vaccine group (Fisher's exact test).

ние то, что при повторных обращениях участников из группы «Гриппол Квадριвалент» случаев гриппа зарегистрировано не было, в отличие от групп сравнения, где у двух участников из каждой группы последовательно развивались как грипп А(Н3N2), так и грипп В(Victroia) (p = 0,99).

Результаты оценки реактогенности четырёхвалентной субъединичной вакцины «Гриппол Квадριвалент» представлены в таблице 5.

Наиболее часто регистрируемой местной реакцией была гиперемия в месте инъекции – её отмечали 28,29% привитых вакциной «Гриппол Квадριвалент». Средняя продолжительность данного признака составила 1,72 ± 0,83 дней. Другие

местные поствакцинальные реакции (припухлость и/или отёк в месте инъекции, уплотнение и/или инфильтрация тканей в месте инъекции, боль и зуд в месте инъекции), которые отмечали от 17 до 27% вакцинированных, продолжались менее двух суток от момента введения вакцины.

Наиболее частой общей реакцией была головная боль, которую отмечали 20,39% участников, её длительность в среднем составила 1,52 ± 0,81 дней. Следующей по частоте жалобой было недомогание – его отмечали 15,79% вакцинированных на протяжении 1,33 ± 0,64 дней с момента вакцинации. Субфебрильная лихорадка, встречавшаяся в сравнительно небольшом числе случа-

Таблица 4. Частота регистрации обращений по поводу гриппа и ОРЗ негриппозной этиологии
Table 4. Incidence of influenza and other respiratory viral infections according to healthcare data

	Частота регистрации (%) Incidence rate (%)				p
	Всего (n = 491) Total (n = 491)	Гриппол Квадривалент (n = 152) Grippol Quadrivalent (n = 152)	Тривалентная вакцина (n = 118) Trivalent vaccine (n = 118)	Не вакцинированы (n = 221) No vaccine (n = 221)	
Обратились однократно, человек Number of participants seeking medical help once	113/161 (70,19%)	27/30* [^] (90%)	42/66 (63,64%)	44/65 (67,69%)	0,003
Обратились повторно, человек Number of participants seeking medical help once repeatedly	48/161 (29,81%)	3/30* [^] (10%)	24/66 (36,36%)	21/65 (32,31%)	0,008
Из них повторно обратились по поводу гриппа (А или В), человек Number of participants seeking medical help for the flu (A and B)	4/161 (2,48%)	0/30 (0%)	2/66 (3,03%) А(Н3N2) + В(Виктория) В(Виктория) + А(Н3N2) (Н3N2) + В(Victoria) В(Victoria)+А(Н3N2)	2/65 (3,07%) А(Н3N2) + В(Виктория) А(Н3N2) + В(Виктория) А(Н3N2) + В(Victoria) А(Н3N2) + В(Victoria)	0,986

ев (9,21%), длилась в среднем $1,36 \pm 0,63$ дней. Наиболее редкие общие реакции, встречавшиеся в менее чем 4% наблюдений (нарушение сна и аппетита, тошнота и рвота, дискомфорт в животе), длились менее суток. Частота появления признаков поражения респираторного тракта (насморк, кашель) не превышала 5,3%, однако длительность насморка составляла в среднем $2,14 \pm 1,01$ дней. Общие интоксикационные проявления регистрировались у 6,58% вакцинированных и длились не более полутора суток.

Несмотря на то, что вакцинация признана ведущей мерой для снижения заболеваемости, сохраняется вопрос выбора препарата для специфической профилактики сезонного гриппа. В связи с этим продолжается активная работа по разработке и усовершенствованию вакцинных препаратов, основной целью которой является снижение антигенной нагрузки на реципиента при сохранении высокой иммуногенности. Наиболее многообещающей стратегией в этом отношении является использование субъединичных инактивированных вакцин с адъювантом азоксимера бромидом, которые активно применяются с конца прошлого века и на сегодняшний день обладают рядом преимуществ, связанных со сравнительно низкой реактогенностью и сопоставимой с другими типами вакцин профилактической эффективностью [13].

В нашем исследовании показана высокая профилактическая эффективность инактивированных противогриппозных вакцин в отношении пандемического штамма гриппа А(Н1N1). При регистрации эпидемического гриппа среди привитых, заболева-

ние протекало в лёгкой или среднетяжёлой форме, более того, развития пневмоний на фоне гриппа отмечено не было. Несмотря на то, что механизм влияния вакцинации от гриппа на тяжесть течения заболевания до сих пор подробно не изучен, полученные нами результаты согласуются с данными других работ [14,15]. Влияние вакцинации на противовирусный иммунитет подтверждает и преимущественно лёгкое течение ОРЗ негриппозной этиологии среди вакцинированных. Вместе с тем, для чёткого понимания продемонстрированных ассоциаций требуется более детальное изучение динамики вирусной нагрузки, длительности вирусывыделения и реакций провоспалительных цитокинов при развитии заболевания у вакцинированных.

Большая суммарная частота случаев гриппа А(Н3N2) среди привитых инактивированными тривалентными вакцинами по сравнению с непривитыми была также установлена в других работах [16] и, мы полагаем, может быть связана с технологией получения антигенов на куриных эмбрионах, что, как следствие, может привести к изменению антигенных характеристик вакцинного штамма. Другой причиной может являться особенность воздействия отдельных адъювантов на систему противоиного иммунитета, в частности, на скорость и длительность активации системы цитокинов в ответ на внедрение антигена [17–20].

В нашем исследовании на долю вирусов гриппа В пришлось 1,43% от всех случаев заболеваний гриппом (7 пациентов, из них у 5 человек была подтверждена линия гриппа В/Виктория).

Таблица 5. Оценка реактогенности вакцины «Гриппол Квадривалент»
Table 5. Reactogenicity of the “Grippol Quadrivalent” vaccine

Признак Feature	Частота выявления Incidence rate	Длительность сохранения, дни (M ± SD) Duration, days (M ± SD)
Местные реакции Local reactions		
Гиперемия в месте инъекции Hyperemia at the vaccination site	43/152 (28,29%)	1,72 ± 0,83
Боль в месте инъекции Pain at the vaccination site	41/152 (26,97%)	1,87 ± 0,98
Припухлость/отёк Swelling/edema	33/152 (21,71%)	1,91 ± 0,84
Зуд в месте инъекции Itch at the vaccination site	28/152 (18,42%)	1,4 ± 0,45
Уплотнение/инфильтрат Infiltration/induration	26/152 (17,11%)	1,73 ± 0,83
Общие реакции Systemic reactions		
Головная боль Headache	31/152 (20,39%)	1,52 ± 0,81
Недомогание Malaise	24/152 (15,79%)	1,33 ± 0,64
Субфебрильная лихорадка Subfebrile fever	14/152 (9,21%)	1,36 ± 0,63
Боли в мышцах, суставах Muscle and joint pain	10/152 (6,58%)	1,1 ± 0,32
Кашель Cough	8/152 (5,26%)	1,88 ± 0,83
Насморк Rhinitis	7/152 (4,61%)	2,14 ± 1,01
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	6/152 (3,95%)	1,17 ± 0,41
Нарушение сна Sleep disturbance	5/152 (3,29%)	1,2 ± 0,45
Нарушение аппетита Loss of appetite	5/152 (3,29%)	1,2 ± 0,45
Дискомфорт в животе Abdominal discomfort	5/152 (3,29%)	1

Это соответствует данным мониторинга за гриппом и ОРВИ в РФ в сезон 2018–2019 гг. [21]. Активность вирусов гриппа В была крайне низкой (1%) и равнозначно представлена обеими эволюционными линиями (В/Виктория и В/Ямагата-подобными). Несмотря на незначительную долю вирусов гриппа В, выявленных в сезон 2018-2019 гг., не стоит недооценивать их эпидемиологическое и клиническое значение. Длительное наблюдение за циркуляцией вирусов гриппа в мире показало, что в различные эпидемические сезоны доля вирусов гриппа В, также как и соотношение линий Виктория и Ямагата, мало предсказуемо. Именно на основании многолетних эпидемиологических и клинических наблюдений ВОЗ рекомендует для сезонной профилактики

гриппа применять квадринавалентные вакцины, имеющие более широкий протективный спектр по сравнению с тривалентными.

Следует отметить существенную разницу между частотой регистрации других ОРЗ в сравниваемых группах. Одним из возможных объяснений может быть, помимо перекрестной иммунной реактивности, активация «фонового» В-клеточного иммунитета («bystander immunity»), который способен неспецифически повышать защиту против других инфекций, в том числе и SARS-CoV-2, что было отмечено в ряде исследований [21–23].

Результаты, полученные нами при оценке реактогенности вакцины «Гриппол Квадривалент», согласуются с результатами других авторов [24–26]

и соответствуют типичному паттерну поствакцинального периода после введения адъювантных вакцин.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Они связаны, в первую очередь, с неоднородностью сравниваемых групп по полу и возрасту, а также отсутствием данных о сопутствующей соматической патологии у участников исследования, что могло отразиться на полученных результатах. При исследовании реактогенности мы опирались на данные, большинство из которых имели субъективный характер и могли приводить к искажению результатов оценки местных и общих реакций, а наибольшая объективизация картины раннего поствакцинального периода могла бы быть достигнута при помощи включения дополнительной оценки уровней неспецифических маркеров воспаления и интерлейкинового профиля периферической крови.

Заключение

Инактивированные вакцины имеют высокую профилактическую эффективность в отношении сезонных штаммов вируса гриппа. Среди привитых вакциной «Гриппол Квадривалент» зарегистрировано наименьшее число случаев развития гриппа и других ОРЗ, не отмечено тяжёлого или осложнённого течения заболевания. Наименьшее число обращений, в том числе повторных, среди заболевших также отмечено в группе лиц, вакцинированных четырёхвалентной вакциной. Оценка реактогенности вакцины «Гриппол Квадривалент» не выявила особенностей в течении раннего поствакцинального периода, нетипичных реакций или осложнений.

Поэтапный переход на квадривалентные вакцины обеспечит постепенное увеличение охвата населения вакцинопрофилактикой гриппа современными эффективными и безопасными иммунобиологическими препаратами.

Литература

1. Iuliano, A.D., Roguski, K.M., Chang, H.H., et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018. Vol. 391(10127). P. 1285–1300. doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2
2. United States Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza activity surveillance reports: 2000–2001 to 2009–2010 seasons; 2010. Доступно на: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/pastreports.htm> Ссылка активна на 29 июля 2022.
3. Belongia E.A., Kieke B.A., Donahue J.G., et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004–2005 season to the 2006–2007 season. *J Infect Dis*. 2009. Vol. 199 P. 159–67. doi:10.1086/595861
4. Bridges C.B., Thompson W.W., Meltzer M.L., et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000. Vol. 284(13). P. 1655–1663. doi:10.1001/jama.284.13.1655
5. Мальцев О. В. Клинико-иммунологическая характеристика гриппа В у лиц молодого возраста: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2013.
6. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012–2013 northern hemisphere influenza season 2012. Доступно на: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202recommendation.pdf> Ссылка активна на 29 июля 2022.
7. Young B., Sadarangani S., Jiang L., et al. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis*. 2018. Vol. 217(5). P. 731–741. doi:10.1093/infdis/jix632
8. Weir J.P., Gruber M.F. An overview of the regulation of influenza vaccines in the United States. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016. Vol. 10(5). P. 354–360. doi:10.1111/irv.12383
9. Yamayoshi S., Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med*. 2019. Vol. 25(2) P. 212–220. doi:10.1038/s41591-018-0340-z
10. Xie H., Wan X.F., Ye Z., et al. H3N2 Mismatch of 2014–15 Northern Hemisphere Influenza Vaccines and Head-to-head Comparison between Human and Ferret Antisera derived Antigenic Maps. *Sci Rep*. 2015. Vol. 5:15279. doi:10.1038/srep15279
11. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» (Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J10/J11) Министерства здравоохранения Российской Федерации 2021. Доступно на: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20grppn.pdf> Ссылка активна на 29 июля 2022.
12. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» (Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J00–J06; J20–J22; B34.0; B34.2; B34.9; B97.0; B97.4) Министерства здравоохранения Российской Федерации 2021. Доступно на: https://apic.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=724_1. Ссылка активна на 29 июля 2022.
13. Khalaj-Hedayati, A., Chua C.L.L., Smooker P., Lee K.W. Nanoparticles in influenza subunit vaccine development: Immunogenicity enhancement. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2019. Vol. 14:S92–101. doi:10.1111/irv.12697
14. Deiss R.G., Arnold J.C., Chen W.J., et al. Vaccine-associated reduction in symptom severity among patients with influenza A/H3N2 disease. *Vaccine*. 2015. Vol. 33(51). P. 7160–7167. doi:10.1016/j.vaccine.2015.11.004
15. Jain V.K., Rivera L., Zaman K., et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369(26). P. 2481–2491. doi:10.1056/NEJMoa1215817
16. Ерофеева М. К., Стукова М. А., Шахланская Е. В. и др. Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Vol. 20(5). С. 52–60. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-52-60-52-60>
17. Del Giudice G., Rappuoli R., Didierlaurent A.M. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol*. 2018. Vol. 39 P. 14–21. doi:10.1016/j.smim.2018.05.001
18. Garçon, N., Leroux-Roels G., Cheng W. F. Vaccine adjuvants // *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology* 2011. Vol. 1 Issue 1 P. 89–113.
19. O'Hagan D.T., Fox C.B. New generation adjuvants—from empiricism to rational design. *Vaccine*. 2015. Vol. 33 Suppl 2. P. B14–B20. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.088
20. Hervé C., Laupèze B., Del Giudice G., et al. The how's and what's of vaccine reactivity. *NPJ Vaccines* 2019. Vol. 4(39) <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>
21. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Мукашева Е. А. Особенности циркуляции и свойств вирусных групп в эпидемическом сезоне 2018–2019 гг. в России и странах Северного полушария. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 3:66–74. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-66-74
22. Tayar E., Abdeen S., Abed Alah M., et al. Effectiveness of influenza vaccination against SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in Qatar. Доступно на: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.05.09.22274802v1> Ссылка активна на 29 июля 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.09.22274802>
23. Fink G., Orlova-Fink N., Schindler T., et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid Based Med*. 2020. doi:10.1136/bmjebm-2020-111549
24. Debisarun P.A., Gössling K.L., Bulut O., et al. Induction of trained immunity by influenza vaccination - impact on COVID-19. *PLoS Pathog*. 2021. Vol. 17(10):e1009928. doi:10.1371/journal.ppat.1009928
25. Lindert K., Leav B., Heijnen E., Barrett J., Nicolay U. Cumulative clinical experience with MF59-adjuvanted trivalent seasonal influenza vaccine in young children and adults 65 years of age and older. *Int J Infect Dis*. 2019. Vol. 85S:S10–S17. doi:10.1016/j.ijid.2019.03.020
26. Li R., Fang H., Li Y., et al. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. *Immun Ageing*. 2008. Vol. 5:2. doi:10.1186/1742-4933-5-2
27. Sindoni D., La Fauci V., Squeri R., et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg*. 2009. Vol. 50(2) P. 121–126.

References

1. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285–1300. doi:10.1016/S0140-6736(17)33293-2

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

2. United States Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza activity surveillance reports: 2000–2001 to 2009–2010 seasons; 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/pastreports.htm>. Accessed 29 July 2022
3. Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004–2005 season to the 2006–2007 season. *J Infect Dis.* 2009;199(2):159–167. doi:10.1086/595861
4. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284(13):1655–1663. doi:10.1001/jama.284.13.1655
5. Mal'cev O.V. *Kliniko-immunologicheskaya karakteristika grippa B u lic molodogo vozrasta* [dissertation]. Sankt-Peterburg; 2013 (in Russ.)
6. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vac-cines for use in the 2012–2013 northern hemisphere influenza season 2012. Available at: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201202recommendation.pdf> Accessed 29 July 2022
7. Young B, Sadarangani S, Jiang L, et al. Duration of Influenza Vaccine Effectiveness: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Test-Negative Design Case-Control Studies. *J Infect Dis.* 2018;217(5):731–741. doi:10.1093/infdis/jix632
8. Weir JP, Gruber MF. An overview of the regulation of influenza vaccines in the United States. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):354–360. doi:10.1111/irv.12383
9. Yamayoshi S, Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med.* 2019;25(2):212–220. doi:10.1038/s41591-018-0340-z
10. Xie H, Wan XF, Ye Z, et al. H3N2 Mismatch of 2014–15 Northern Hemisphere Influenza Vaccines and Head-to-head Comparison between Human and Ferret Antisera derived Antigenic Maps. *Sci Rep.* 2015;5:15279. Published 2015 Oct 16. doi:10.1038/srep15279
11. *Klinicheskie rekomendacii «Gripp u vzroslyh» (Kodirovanie po Mezhdunarodnoj statisticheskoj klassifikacii boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em: J10/ J11) Ministerstva zdorovoohraneniya Rossijskoj Federacii 2021.* (In Russ.). Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20zpunn.pdf> Accessed 29 July 2022
12. *Klinicheskie rekomendacii «Ostrye respiratornye virusnye infekcii (ORVI) u vzroslyh» (Kodirovanie po Mezhdunarodnoj statisticheskoj klassifikacii boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em: J00-J06; J20-J22; B34.0; B34.2; B34.9; B97.0; B97.4) Ministerstva zdorovoohraneniya Rossijskoj Federacii 2021.* (In Russ.). Available at: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinRecPdf&id=724_1 Accessed 29 July 2022
13. Khalaj-Hedayati A, Chua CLL, Smooker P, Lee KW. Nanoparticles in influenza subunit vaccine development: Immunogenicity enhancement. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2019;14:S92–101. doi:10.1111/irv.12697
14. Deiss RG, Arnold JC, Chen WJ, et al. Vaccine-associated reduction in symptom severity among patients with influenza A/H3N2 disease. *Vaccine.* 2015;33(51):7160–7167. doi:10.1016/j.vaccine.2015.11.004
15. Jain VK, Rivera L, Zaman K, et al. Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2481–2491. doi:10.1056/NEJ-Moa1215817
16. Erofeeva M.K., Stukova M.A., Shakhlyanskaya E.V., et al. Evaluation of the Preventive Effectiveness of Influenza Vaccines in the Epidemic Season 2019–2020 in St. Petersburg. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021;20(5):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-52-60-52-60>
17. Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol.* 2018;39:14–21. doi:10.1016/j.smim.2018.05.001
18. Garçon N, Leroux-Roels G, Cheng WF. Vaccine adjuvants. *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology 2011*;1(1):89–113.
19. O'Hagan DT, Fox CB. New generation adjuvants—from empiricism to rational design. *Vaccine.* 2015;33 Suppl 2:B14–B20. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.088
20. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, et al. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines 2019*;4(39). <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>
21. Lvov D.K., Burtseva E.I., Mukasheva E.A. Circulation features and properties of influenza viruses in the epidemic season 2018–2019 in Russia and the countries of the Northern Hemisphere. *Problems of Especially Dangerous Infections.* 2019; 3:66–74. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-66-74
22. Tayar E., Abeden S., Abed Alah M., et al. Effectiveness of influenza vaccination against SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in Qatar. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.05.09.22274802v1> Accessed on 29 July 2022. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.09.22274802>
23. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil [published online ahead of print, 2020 Dec 11]. *BMJ Evid Based Med.* 2020;bmjebm-2020-111549. doi:10.1136/bmjebm-2020-111549
24. Debisaran PA, Gössling KL, Bulut O, et al. Induction of trained immunity by influenza vaccination - impact on COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021;17(10):e1009928. Published 2021 Oct 25. doi:10.1371/journal.ppat.1009928
25. Lindert K, Leav B, Heijnen E, Barrett J, Nicolay U. Cumulative clinical experience with MF59-adjuvanted trivalent seasonal influenza vaccine in young children and adults 65 years of age and older. *Int J Infect Dis.* 2019;85S:S10–S17. doi:10.1016/j.ijid.2019.03.020
26. Li R, Fang H, Li Y, Liu Y, et al. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. *Immun Ageing.* 2008;5:2. doi:10.1186/1742-4933-5-2
27. Sindoni D, La Fauci V, Squeri R, et al. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg.* 2009;50(2):121–126.

Об авторах

- **Константин Валерьевич Жданов** – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. +7 (921) 939-82-95, zhdanovk@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3697-1874.
- **Кристина Валерьевна Касьяненко** – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. +7 (911) 262-06-33, dr.snegur@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9294-7346.
- **Олег Вениаминович Мальцев** – к. м. н., заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. +7 (921) 395-37-12, olegdzein@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6286-9946.
- **Николай Иванович Львов** – д. м. н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. ORCID: 0000-0003-4254-229X.
- **Дмитрий Анатольевич Лиознов** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; директор НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0003-3643-7354.
- **Игорь Игоревич Лапиков** – к. тех. н., доцент Института кибербезопасности и цифровых технологий РТУ МИРЭА, Москва. ORCID: 0000-0002-2185-3198.
- **Константин Сергеевич Иванов** – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. ORCID: 0000-0003-1594-1316.

About the Authors

- **Konstantin V. Zhdanov** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief of infectious diseases department of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia. +7 (921) 939-82-95, zhdanovkv@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3697-1874.
- **Kristina V. Kasyanenko** – lecturer at the department of infectious diseases of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia. +7 (911) 262-06-33, dr.snegur@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9294-7346.
- **Oleg V. Maltsev** – Cand. Sci. (Med.), deputy chief of infectious diseases department of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia. +7 (921) 395-37-12, olegdzein@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6286-9946.
- **Nikolai I. Lvov** – Dr. Sci. (Med.), assistant professor at the department of infectious diseases of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia. ORCID: 0000-0003-4254-229X.
- **Dmitry A. Lioznov** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology at Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg; Director of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg. ORCID: 0000-0003-3643-7354.
- **Igor I. Lapikov** – Cand. Sci. (Technical), assistant professor of MIREA – Russian Technological University. ORCID: 0000-0002-2185-3198.
- **Konstantin S. Ivanov** – Dr. Sci. (Med.), professor at the department of infectious diseases of S. M. Kirov Military Medical Academy, Russia. ORCID: 0000-0003-1594-1316.

Received: 14.08.2022. Accepted: 09.10.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Поступила: 14.08.2022. Принята к печати: 09.10.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.