

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ  
СОВЕТ ПО ИННОВАЦИЯМ

**ОТЧЕТ**  
**по оценке медицинской технологии**  
**«Применение вакцин для специфической профилактики гриппа»**

Москва, 2016 год

# 1. Информация о медицинской технологии, представленная в Заявке по форме Приложения №1 к Правилам оценки и внедрения инноваций

## Наименование технологии

Применение вакцин для профилактики гриппа

## Регистрационный номер и дата государственной регистрации

Сведения отсутствуют

## Заявляемые на экспертизу показания к применению лекарственной медицинской технологии согласно инструкции (или планируемые к включению в инструкцию)

Специфическая профилактика гриппа с применением вакцин

## Сведения и данные о медицинской технологии:

1. научно обоснованные данные о применении медицинской технологии с указанием этиотропных, патогенетических, симптоматических и иных клинических характеристик технологии для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации заболеваний, синдромов и состояний

Грипп – острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая вирусами гриппа типа А, В и С. Возбудитель гриппа оболочечный РНК-содержащий вирус семейства *Orthomyxoviridae*, рода *Influenzavirus*. Описаны 3 типа вируса: А, В и С, дифференцируемые по антигенным и генетическим особенностям. Вирусы гриппа А широко распространены в природе, поражают людей и других млекопитающих, а также птиц. Вирусы гриппа типа В и С выделяются только от людей (Клинические рекомендации. Грипп у взрослых, 2014). Вирусы гриппа типа А и В – два типа вирусов, которые вызывают эпидемии гриппа у людей (Grohskopf, 2013).

Вакцинация против гриппа является наиболее эффективным средством защиты восприимчивых людей, способствует снижению циркуляции вирусов гриппа среди населения. Иммунизация современными гриппозными вакцинами является единственным научно обоснованным эффективным способом массовой профилактики гриппа (Чучалин А.Г., Сологуб Т.В., 2014).

Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения, ежегодная вакцинация против гриппа является основным и наиболее эффективным методом профилактики гриппа и его осложнений (Клинические рекомендации. Грипп у взрослых, 2014; ВОЗ, 2011).

Учитывая одновременную циркуляцию сезонных и пандемического штаммов вируса гриппа, ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию против сезонного и пандемического штаммов (ВОЗ, 2011).

Выделяют следующие виды гриппозных вакцин:

- Живые гриппозные вакцины (ЖГВ) воспроизводят в организме естественную инфекцию, стимулируют секреторную, гуморальную и клеточную системы иммунитета, создают более широкий спектр иммунного ответа, более экономичны по стоимости. Содержат ослабленный вирус гриппа, полученный из вирусосодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов, очищенной методом ультрацентрифугирования;

- Инактивированные гриппозные вакцины (ИГВ) содержат цельные вирусы гриппа, прошедшие предварительную инактивацию и очистку и формируют преимущественно гуморальный иммунитет, обеспечивающий защиту от гриппа. Имеют меньшее число противопоказаний, что делает возможным их применение у лиц старше 65 лет и страдающий различными хроническими заболеваниями. При изготовлении вакцины вирус гриппа выращивается на куриных эмбрионах или культуре клеток, затем выделяется и инактивируется. Выделяют три основных типа: цельновирионные, расщепленные и субъединичные. Противопоказаны при аллергии к яичному белку (кроме вакцин с накоплением вируса на культуре клеток) (Чучалин А.Г., Сологуб Т.В., 2014; Клинические рекомендации. Грипп у взрослых, 2014).

Антигенный состав вакцинных штаммов ежегодно меняется в соответствии с эпидемической ситуацией и указывается в рекомендациях ВОЗ и Комиссии по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам Минздрава РФ (Клинические рекомендации. Грипп у взрослых, 2014).

Гуморальный и клеточный иммунный ответ на противогриппозную вакцину изучался у детей и взрослых. Считается, что антитела сыворотки крови соответствуют вызванной вакциной защите. Увеличение уровня вызванных вакциной антител снижает риск заболевания, вызванного штаммами, антигенно идентичными штаммам того же типа или подтипов вируса, которых входит в вакцину. Большинство здоровых детей и взрослых имеют высокие титры штамм-специфические антитела после вакцинации. Однако, хотя указанные иммунные соответствия, такие, как достижение определенного титра антител после вакцинации, хорошо коррелирует с иммунитетом на популяционном уровне, наличие определенного порогового уровня антител может не обеспечивать защиту от инфекции на индивидуальном уровне (Grohskopf, 2013).

Хотя ЖГВ вызывают более низкий уровень сывороточных антител в сравнении с ИГВ, живые ослабленные вакцины более эффективно повышают клеточный иммунитет, чем инактивированные. Но величина этого эффекта различается у взрослых и детей. Исследование у детей в возрасте от 6 месяцев до 9 лет и у взрослых от 22 до 49 лет показало, что значительное увеличение у детей продукции Т-клетками гамма-интерферона, специфичного к гриппу типа А, вызывалось введением ЖГВ по сравнению с ИГВ. У взрослых значимое увеличение не было обнаружено (Grohskopf, 2013).

Вызванные вакцинацией антитела штамм-специфичны, поэтому антитела к вирусу гриппа одного типа или подтипа не обеспечивают как защиты от другого типа или подтипа вируса гриппа, так и защиты от антигенных вариантов того же типа/подтипа вируса, вызванных антигенным дрейфом. Клеточный иммунный ответ может возникать на более консервативные вирусные эпитопы и поэтому потенциально может обеспечивать более широкий иммунитет к разным подтипам вируса. Проведение взрослым сезонной вакцинации в 2007-2008 г. повысило Т-клеточный иммунный ответ как к сезонному, так и пандемическому 2009 г. вирусам гриппа, этот эффект был значимо выше для живой ослабленной вакцины. Среди детей в возрасте от 6 до 35 месяцев живая ослабленная (но не

инактивированная) вакцина вызвала Т-клеточный ответ к более постоянным вирусным эпитопам (Grohskopf, 2013).

В некоторых клинических исследованиях было показано, что защита от вирусов, антигенно идентичных тем, что содержались в вакцине, сохраняется в течение по крайней мере 6-8 месяцев, особенно у трудоспособного населения. В некоторых ситуациях продолжительность иммунитета может быть больше если циркулирующие штаммы вируса гриппа остаются антигенно одинаковыми на протяжении нескольких сезонов. Например, спустя 3 года после прививки вакциной вируса гриппа А/Гонг Конг/68 (пандемия 1968 г.) действенность составляла 67% для предотвращения возникновения гриппа, вызванного вирусом А/Гонг Конг/68 (Foy, 1973). В рандомизированных исследованиях, проведенных среди здоровых студентов колледжей, иммунизация инактивированной вакциной обеспечила 92% и 100% эффективность в отношении заболеваний гриппом H3N2 и H1N1 соответственно, в течение первого года после прививки и 68% снижение заболеваемости гриппом H1N1 в течение второго года после вакцинации (без ревакцинации в период, когда преобладало распространение вируса гриппа H1N1). В аналогичном исследовании среди взрослых, проведенном в 1986-1987 гг., инактивированная вакцина снизила заболеваемость гриппом А(H1N1) на 75% в первый год после вакцинации, заболеваемость гриппом H3N2 на 45% на второй год и на 61% заболеваемость гриппом А(H1N1) на третий год после вакцинации (Couch, 1996).

2. значимость медицинской технологии (отметить и указать статистические и (или) экспертные данные):

### 2.1. обусловлена высокой частотой заболевания

Грипп распространен повсеместно, и заболеваемость ежегодно колеблется от 1-5% до 10-15% среди взрослых и от 20 до 30% среди детей (ВОЗ, 2011; Гриппозные вакцины: документ по позиции ВОЗ, ноябрь 2012). Вирусы гриппа могут вызывать заболевания у людей любой возрастной группы, но самый высокий уровень заболеваемости отмечается среди детей (Fiore, 2008). Подсчитано, что в среднем ежегодно гриппом заболевает каждый десятый взрослый и каждый третий ребенок. При этом наряду с легкой и среднетяжелой формами, заканчивающимися выздоровлениями, у части больных возникают осложнения, приводящие к летальному исходу. По данным ВОЗ, каждый год во время вспышек гриппа в мире заболевает до 15% населения, 250-500 тыс. из них умирают. К группе риска относятся лица с хроническими заболеваниями (ВОЗ, 2011). У больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией органов дыхания в период эпидемии гриппа смертность в 50-100 раз выше, чем в группе здоровых людей (Клинические рекомендации. Грипп у взрослых, 2014).

Наибольшее количество осложнений, госпитализаций и смертельных исходов отмечается среди лиц старше 65 лет, детей в возрасте до 2 лет, а также среди лиц любого возраста с повышенным риском возникновения осложнений гриппа. В США в среднем за год были связаны с эпидемиями гриппа около 36 000 случаев смерти в течение 1990-1999 гг. и 226 000 госпитализаций в течение 1979-2001 гг. (Fiore, 2008). За 30 эпидсезонов с 1976-1977 по 2005-2006 гг. связанная с гриппом

смертность оценивается от 3 000 до 49 000 случаев ежегодно. Ежегодное количество связанных с гриппом госпитализаций за эпидемические сезоны с 1979-1980 по 2000-2001 гг. в США оценивается приблизительно от 55 000 до 431 000 случаев (среднее 226 000) (Grohskopf, 2013).

Осложнения гриппа возникают у 10-15% больных (Клинические рекомендации. Грипп у взрослых, 2014).

Смерть при гриппе наступает от пневмонии или осложнений имеющих сердечно-легочных или других хронических заболеваний (ВОЗ, 2011).

В 2009 г. в РФ общая заболеваемость гриппом составила 8,5 на 100 человек, в эпидемию 2010-2011 гг. – 7,0 на 100 человек, а в период эпидемиологического подъема заболеваемости 2012-2013 года – 8,1 на 100 человек (Чучалин А.Г., Сологуб Т.В., 2014). При анализе возрастной структуры заболеваемости установлено, что дети болели значительно чаще (см. таблицу ниже).

Таблица 1

**Возрастная структура заболеваемости гриппом в РФ (на 100 человек)  
(Чучалин А.Г., Сологуб Т.В., 2014)**

Период	0-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-64 года	65 лет и более
2009-2010	32,6	36,0	29,0	5,0	0,9
2010-2011	32,0	33,2	30,2	3,8	1,1
2012-2013	41,2	46,7	22,8	3,9	1,6

Во время пандемии 2009 г. средний процент госпитализированных от числа заболевших гриппом и ОРВИ составил 2,6%, а летальность 3,2% от лабораторно подтвержденного гриппа А(Н1N1) (Чучалин А.Г., Сологуб Т.В., 2014).

**2.2. высокая клиническая эффективность**

Считается, что при своевременной вакцинации можно предотвратить заболеванием гриппом у 80-90% детей и взрослых (Чучалин А.Г., Сологуб Т.В., 2014).

Утверждается, что эффективность противогриппозной вакцины составляет 50-60% против вируса гриппа А и 70% против вируса гриппа В. В сезон 2012-2013 гг. в среднем эффективность вакцинации от гриппа А и В, оцененная по клинически значимым острым респираторным заболеваниям (КЗОРЗ), составила 56%, эффективность против преобладающего вируса гриппа А(Н3N2) составила 47%, и 67% по отношению к вирусу гриппа В (Grohskopf, 2013).

Эффективность/действенность гриппозных вакцин значительно варьирует в силу таких факторов, как определение случая (например, лабораторно подтвержденное заболевание гриппом или же менее специфическое гриппоподобное заболевание (ГПЗ)) и соответствие вакцинных штаммов и преобладающих штаммов гриппа. Когда вакцинные штаммы строго соответствуют циркулирующим вирусам гриппа, степень эффективности трехвалентных инактивированных вакцин среди лиц моложе 65 лет обычно колеблется от 70 до 90% (Гриппозные вакцины: документ по позиции ВОЗ,



ноябрь 2012 г.). Было установлено, что средняя антигенная дистанция (степень антигенного различия) между циркулирующими и используемыми вакцинными штаммами была относительно большой, колеблясь от 0,892 до 3,17 и в среднем составила 1,558. В частности, для 5 из 28 обследованных сезонов средняя антигенная дистанция превысила порог антигенной защиты, равный 2 (Suzuki, 2015).

### 2.3. новые потребительские свойства

Сведения отсутствуют

### 2.4. принадлежность к орфанным (редко применяемым) медицинским технологиям согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»

К орфанным технологиям не относится

### 3. научно обоснованные данные о сравнительных клинических и экономических преимуществах применения медицинской технологии

Сведения о сравнительных исследованиях отсутствуют

### 4. Обоснования заявленных данных:

#### 4.1. эпидемиологические данные (при наличии): данные по заболеваемости, смертности, инвалидизации в отношении заболевания, синдрома или состояния, для диагностики, профилактики, лечения или реабилитации которых показана медицинская технология (представляются на основании результатов государственного статистического наблюдения, других официальных источников и эпидемиологических исследований распространенности заболевания)

По данным Министерства здравоохранения РФ, за период с 1986 по 2008 г. в России ежегодно регистрировали от 25,3 до 48,3 млн. случаев острых заболевания верхних дыхательных путей, в том числе - гриппа. В городах с населением до и больше 1 млн. человек годовая заболеваемость ОРВИ составили 37,4 и 37,7 на 100 человек и была больше в 1,3 раза, чем по России в целом. ОРВИ и гриппом ежегодно заболевали 26.6% населения городов, в т.ч. 84,6% детского населения и 14% лиц старше 15 лет (Чучалин А.Г., Сологуб Т.В., 2014). В Санкт-Петербурге летальность от гриппа составила в 2009 г. 2%, в 2010 г. – 1,6%, в 2011 г. – 0,9%. Доля гриппа от ОРВИ составила 47,8%, 27% и 34% соответственно (Яковлев А.А., Котлярова С.И. и др., 2014). По официальным данным Министерства здравоохранения РФ, за период с июля 2009 г. по март 2010 г. в России зарегистрировано 25 339 больных (госпитализированных) и 604 лабораторно подтвержденных летальных случаев заболевания гриппом А (H1N1/2009) (летальность 2,4%).

#### 4.2. клинические данные

№	Авторы, наименование	Дизайн, методы и материалы	Критерии оценки	Результаты
1	Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа в Пензенской области. Бюллетень медицинских интернет-	Статистическая обработка данных Роспотребнадзора с использованием программы Excel, STATISTICA 6.0 FOR WINDOWS. За 2009-	показатели заболеваемости гриппом и ОРВИ на 10 тыс. привитого и непривитого населения	среди привитых заболело 0,5% населения, среди непривитых 5%. Благодаря вакцинопрофилактике предотвращено 10377 тыс. случаев заболевания

№	Авторы, наименование	Дизайн, методы и материалы	Критерии оценки	Результаты
	конференций, 2012, т. 2, № 4, 197-199	2010 гг.		гриппом
2	Печеник А.С. и др. Оценка эффективности вакцинации против гриппа для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Медицина в Кузбассе, 2015, №4, 66-71	систематический обзор и мета-анализ. 6 когортных публикаций, 10 – «случай-контроль»		Высокая степень гетерогенности исследований типа «случай-контроль», более низкая – когортных. Доказана высокая эффективность вакцинации от гриппа как меры профилактики сердечно-сосудистых исследований.
3	Бойцов С.А. и др. Исследование эффективности и безопасности вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с болезнями системы кровообращения. Профилактика инфекционных и неинфекционных заболеваний, 2014, №6, с. 13-20	проспективное многоцентровое исследование. 817 пациентов с болезнями системы кровообращения, из них 367 вакцинированы в период 01-31 окт.2012г. Гриппол+.	иммуногенность вакцины по сероконверсии (процент лиц с 4-кратным приростом титра антител после вакцинации), серопротекции (процент лиц с защитным титром антител до и через 21-28 дней после вакцинации), кратности нарастания титра антител	Среди вакцинированных уровень сероконверсии 50,5-67,7%, серопротекции 81,7-83,9%, кратность титра 2,8-5,6. Среди непривитых показатель серопротекции 41,0-48,6%
4	Ильина Т.Н. Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимер-субъединичной вакцины при иммунизации школьников. Вопросы современной педиатрии, 2009, т. 8, №5, с.47-51	Проспективное открытое исследование, май 2008-2009, 3203 ребенка, вакцинированы 1950 чел.	число случаев заболевания, число заболевших детей	среднее число случаев заболевания ОРВИ среди привитых 399 на 1000 детей, среди непривитых 544,4 на 1000. Среднее кол-во переболевших соответственно 312 и 419 на 1000 детей.

#### 4.3. данные о клинико-экономических (фармакоэкономических) характеристиках медицинской технологии

Авторы, наименование	Дизайн, методы и материалы	Критерии оценки	Результаты
Белоусов Д.Ю. Экономический анализ вакцинопрофилактики гриппа у детей и подростков. Педиатрическая фармакология, 2007, т.4, №2	срезовое фармакоэпидемиологическое исследование с применением моделирования. Модель принятия решений.	затраты/выгода	применение противогриппозной вакцины позволяет обеспечить дополнительную прибыль 2839 руб. на 1 ребенка

#### 5. данные отчетов о результатах мониторинга безопасности медицинской технологии (в Российской Федерации и (или) за рубежом) (при наличии)

Сведения отсутствуют

Данные, представленные заявителем в инициативном порядке

Сведения отсутствуют

## **2. Стратегия поиска информации о медицинской технологии**

Был проведен поиск опубликованных клинических исследований безопасности, эффективности и результатов оценки медицинской технологии «Применение вакцин для специфической профилактики гриппа».

### **2.1. перечень источников информации, в которых проводился поиск**

- Базы данных:
  - контролируемых испытаний Кокрановского сотрудничества (<http://www.cochrane.org>);
  - «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;
  - MEDLINE и PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
  - Up-to-date (<http://www.uptodate.com/home>), BMJ Clinical Evidence (<http://www.clinicalevidence.com/x/index.html>), Medscape reference (<http://www.medscape.com>), Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.guideline.gov>), TripDatabase (<https://www.tripdatabase.com>), Embase (<http://store.elsevier.com/embase>).
- Сайты компаний и организаций, занимающихся оценкой медицинских технологий (<http://www.nice.org.uk>, <https://kce.fgov.be>, <http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>)
- С помощью поисковых системах Yandex и Google.Scholar

### **2.2. перечень ключевых слов, по которым проводился поиск**

- Наименование технологии – «вакцинация» / «vaccination», «противогриппозная вакцина» / «influenza vaccine», «flu jab», «профилактика» / «prevention», «специфическая профилактика» / «specific prevention»;
- Патология – «грипп» / «influenza»;
- Ключевые слова: «оценка медицинской технологии» / «health technology assessment», «систематический обзор» / «systematic reviews», «мета-анализ» / «meta-analyses».

### **2.3. критерии отбора публикаций**

- Участники исследования – лица любого пола, возраста, национальности;
- Заболевание – грипп;
- Сопутствующие состояния и заболевания – любые;
- Вмешательство – специфическая профилактика (вакцинация);
- Дизайн исследования – систематический обзор, мета-анализ, обзор обзоров, оценка медицинских технологий;
- Вакцины – любые противогриппозные;
- Контроль (вмешательство, с которым проводится сравнение) – плацебо, отсутствие вакцинации или применение любой другой вакцины;
- Показатели эффективности – заболеваемость, продолжительность и тяжесть течения гриппа, частота госпитализаций, смертность по причине гриппа;



- Показатели безопасности – частота и виды побочных эффектов и осложнений вакцинации.

#### **2.4. временные рамки проведения поиска**

Глубина поиска исследований составила 10 лет (с 2005 по 2015 гг.).

## 2.5. перечень всех найденных материалов с указанием выходных данных

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
Гриппозные вакцины у здоровых взрослых [1]	систематический обзор 90 исследований, 24 из которых финансировались полностью или частично за счет компаний. Из 48 РКИ 17 (35,4%) финансировались за счет фармацевтических компаний	<u>Цель:</u> оценить эффект иммунизации гриппозной вакциной для профилактики гриппа А или В, ОРВИ и их последствий, и установить наличие побочных эффектов вакцин. Целевая группа – здоровые взрослые, включая беременных и новорожденных <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ или квази-РКИ, сравнивающие гриппозные вакцины с плацебо или отсутствием прививки у здоровых взрослых лиц в возрасте 16-65 лет, а также исследования с оценкой серьезных или редких побочных эффектов вакцинации.	Профилактический эффект парентеральных <b>инактивированных</b> вакцин на здоровых взрослых очень мал – как минимум 40 лиц должны быть привиты для предотвращения 1 случая ОРВИ (95% ДИ 26-128 человек) и 71 человек необходимо иммунизировать для предотвращения 1 случая гриппа (95% ДИ от 64 до 80). При вводе <b>инактивированных</b> вакцин беременным защитный эффект от ОРВИ отсутствует. Эффект для их новорожденных статистически не значим. Действенность <b>живых ослабленных</b> вакцин у взрослых лиц одинакова с инактивированными вакцинами – 46 (95% ДИ от 29 до 115) лиц необходимо привить для предотвращения 1 случая ОРВИ. Гриппозные вакцины имеют весьма скромный эффект в уменьшении симптомов гриппа и сокращении временной нетрудоспособности, в т.ч. у беременных женщин. Нет никаких доказательств связи между вакцинацией от гриппа и серьезными побочными эффектами в сравнительных исследованиях, включенных в обзор.	А
Гриппозные вакцины у здоровых детей [2]	систематический обзор 75 исследований с примерно 300 тыс. наблюдений. Для анализа эффективности и действенности включены 17 РКИ, 19 когортных и 11 исследований случай-контроль.	<u>Цель:</u> оценить эффективность (предотвращение подтвержденных случаев гриппа) и действенность (предотвращение ОРВИ) и выявленные побочные эффекты, связанные с гриппозными вакцинами <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ, квази-РКИ, когортные и случай-контроль исследования <b>любых гриппозных вакцин</b> у здоровых детей в возрасте до 16 лет	Гриппозные вакцины эффективны для профилактики гриппа у детей старше 2 лет, но мало доказательств их эффективности у детей младше 2 лет. <b>Инактивированные</b> вакцины у детей до 2 лет не эффективнее плацебо. У детей старше 2-х лет <b>живые ослабленные</b> вакцины были более эффективны в профилактике гриппа, чем <b>инактивированные</b> . Никакие типы противогриппозных вакцин не эффективны в предотвращении гриппоподобных заболеваний, вызванных другими вирусами. Анализ безопасности вакцин невозможен из-за отсутствия стандартизации в предоставляемой информации. Очень мало информации по безопасности инактивированных вакцин у детей. В отдельных случаях вакцинация была связана с такими серьезными побочными эффектами, как нарколепсия и судороги. <b>Обзор показал, что достоверные доказательства эффективности гриппозных вакцин слабы, но есть свидетельства широких манипуляций выводами и фиктивной известности исследований.</b>	А
Вакцины для предупреждения гриппа и его	систематический обзор 75 исследований (100 наборов данных).	<u>Цель:</u> оценить действенность вакцин для профилактики гриппа, ОРВИ, госпитализаций, осложнений и смертности у пожилых. Зафиксировать типы и частоту побочных эффектов, связанных с гриппозной вакцинацией у пожилых. <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ, квази-РКИ,	Трехвалентные <b>инактивированные</b> вакцины наиболее часто используются для иммунизации. Из-за плохого качества доступных доказательств сделать какие-либо выводы об эффективности гриппозных вакцин у лиц 65 лет и старше невозможно. Профиль безопасности вакцин приемлемый.	А

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
осложнений у пожилых [3]	Выявлено 1 РКИ с 1348 участниками.	когортные и случай-контроль, изучающие эффективность против гриппа (лабораторно подтвержденного) или действенность против ОРВИ или безопасность <b>независимо от типа вакцин</b> , дозы, в сравнении с плацебо или отсутствием прививки		
Противогриппозная вакцинация у взрослых, страдающих раком [4]	систематический обзор 4 клинических исследований, только 1 рандомизированное контролируемое	<u>Цель:</u> оценить действенность гриппозной вакцины у раковых больных с ослабленным иммунитетом. Первичный результат – все случаи смертности, предпочтительно в конце эпидсезона, ОРВИ, подтвержденные случаи гриппа, пневмония, любые госпитализации или связанная с гриппом смертность определены как вторичные результаты. <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ, проспективные и ретроспективные когортные исследования и исследования случай-контроль, сравнивающие <b>инактивированные</b> вакцины с плацебо, отсутствие прививки или различные вакцины у взрослых (от 16 лет) с раком. Рассматривались подтвержденные злокачественные новообразования с применением химиотерапии, гематологические больные, получающие или не получающие химиотерапию, раковые больные после аутологичных (до 6 мес. после трансплантации) или аллогенных (в любой период) трансплантаций костного мозга.	Убедительность доказательств ограничена малым количеством исследований с высококачественным дизайном. Противогриппозная вакцинация безопасна и есть слабые доказательства в пользу вакцинации больных раком, получающих химиотерапию.	А
Противогриппозная вакцинация у детей, получающих химиотерапию по поводу рака [5]	систематический обзор 1 РКИ 8 контролируемых КИ (708 участников)	<u>Цель:</u> оценить эффективность вакцинации от гриппа в стимулировании иммунологического ответа у детей с раком во время химиотерапии в сравнении с контрольной группой; оценить эффективность вакцинации от гриппа для предотвращения лабораторно-подтвержденного гриппа и ОРВИ у получающих химиотерапию детей с раком в сравнении с плацебо, отсутствием прививки; определить побочные эффекты, связанные с вакцинацией от гриппа у детей, больных раком <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ и контролируемые клинические исследования, в которых изучались серологические реакции на гриппозную вакцинацию детей с раком в сравнении с контрольной группой. Также включались РКИ и контролируемые клинические исследования, сравнивающие влияние прививки на	Не обнаружено исследований, оценивающих клиническую эффективность гриппозной вакцинации, однако обнаружено 9 исследований, оценивающих иммунный ответ после вакцинации детей, страдающих раком. Основываясь на указанных исследованиях, невозможно рекомендовать или отвергнуть гриппозную вакцинацию у детей с раком, получающих химиотерапию. <b>ИСКЛЮЧЕНО В СВЯЗИ С РАССМОТРЕНИЕМ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК.</b>	А

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
		клинический и/или иммунологический ответ у детей с раком с плацебо, отсутствием или разными схемами прививки		
Гриппозные вакцины для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [6]	систематический обзор исследований (12029 участников).	<u>Цель:</u> оценить потенциальные преимущества вакцинации от гриппа для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ гриппозной вакцинации в сравнении с плацебо или отсутствием прививки у лиц с или без сердечно-сосудистых заболеваний, оценивающие сердечно-сосудистую смертность или осложнения	У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями вакцинация может снизить смертность и осложнения. Исследования имели высокий риск системной ошибки и результаты не всегда последовательны, поэтому необходимы дополнительные более качественные исследования для подтверждения выводов. Не достаточно доказательств, позволяющих установить, играет ли гриппозная вакцинация какую-либо роль в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний	А
Противогриппозные вакцины у лиц с бронхиальной астмой [7]	систематический обзор исследований, включенных в первую версию обзора и 9 – в последующие четыре обновления	<u>Цель:</u> оценить безопасность и эффективность гриппозных вакцин у детей (от 2 лет) и взрослых с БА. <u>Критерии включения исследований:</u> рандомизированные исследования вакцинации от гриппа у детей (старше 2 лет) и взрослых с БА. Исключались исследования с участием лиц с ХОБЛ.	Не было существенных различий в численности лиц с обострением бронхиальной астмы, но симптомы астмы были легче во время болезни гриппом у детей, получивших прививку. Остается неясной степень защиты, предоставляемая вакцинацией от обострений бронхиальной астмы, связанных с заболеванием гриппом. Доказательства недавно опубликованных рандомизированных исследований инактивированной расщепленной вакцины показали, что нет существенного увеличения обострений астмы сразу после вакцинации у взрослых и детей старше 3 лет. Нет существенных различий в количестве обострений бронхиальной астмы у получивших <b>живую ослабленную</b> вакцину по сравнению с плацебо или <b>инактивированной</b> вакциной.	А
Противогриппозные вакцины у лиц с муковисцидозом [8]	систематический обзор исследований в общей сложности, 179 участниками с муковисцидозом (143 (80%) – дети в возрасте 1-16 лет).	<u>Цель:</u> оценить действенность гриппозных вакцин у детей с муковисцидозом <u>Критерии включения исследований:</u> все РКИ и квази-РКИ (опубликованные и неопубликованные) сравнивающие <b>любые гриппозные вакцины</b> с плацебо или другим типом вакцины	Отсутствуют исследования, сравнивающие вакцины с плацебо. Уровень побочных эффектов сильно зависел от типа вакцины и колебался от 48 из 201 участника (24%) для <b>живой ослабленной</b> вакцины до 13 из 30 участников (43%) для <b>расщепленной инактивированной</b> вакцины. Не отмечено существенной разницы между вакцинами. Все исследованные вакцины дают удовлетворительный серологический ответ. Нет исследований, подтвердивших клинически значимые преимущества. <b>В настоящее время отсутствуют убедительные данные о том, что противогриппозная вакцина приносит пользу лицам с муковисцидозом.</b>	А
Гриппозная вакцина у детей и взрослых с	систематический обзор	<u>Цель:</u> оценить действенность гриппозной вакцины, ежегодно вводимой детям и взрослым с бронхоэктазами, в снижении тяжести и частоты обострений и сокращении лёгких	Не обнаружены подходящие исследования, отсутствуют данные для анализа.	А

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
бронхоэктатической болезнью [9]		<u>Критерии включения исследований:</u> все РКИ как минимум одной ежегодной гриппозной вакцинации детей или взрослых с бронхоэктазами		
Гриппозная вакцина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [10]	систематический обзор 11 исследований, из них только 6 выполнены специально у больных ХОБЛ. Остальные проведены на пожилых пациентах и лицах из групп риска, некоторые из которых имели ХОБЛ.	<u>Цель:</u> оценить полученные в РКИ доказательства терапевтического эффекта вакцинации от гриппа пациентов с ХОБЛ. Интересующие показатели – частота обострений, госпитализаций, смертности, показатели легочной функции и побочные эффекты. <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ, сравнивающие <b>живые</b> и <b>инактивированные</b> вакцины либо с плацебо, либо с другой вакциной у лиц с ХОБЛ. Исследования с участием пациентов с бронхиальной астмой исключались	Выявлено, что <b>инактивированная</b> вакцина снижает количество обострений у больных ХОБЛ. Величина эффекта похожа на наблюдаемое в больших сравнительных исследованиях, и обусловлена уменьшением связанных с гриппом обострений, возникающим через 3 и более недель после вакцинации. Отмечен небольшой рост местных побочных эффектов	A
Гриппозная вакцина для профилактики острого среднего отита [11], [12]	систематический обзор 10 исследований (16707 детей в возрасте 6 мес. - 6 лет), из которых 9 финансировались производителями вакцин	<u>Цель:</u> оценить действенность гриппозной вакцины для снижения встречаемости острого отита у новорожденных и детей <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ, сравнивающие гриппозную вакцину с плацебо или отсутствием прививки у новорожденных и детей младше 6 лет. Включались дети обоюбого пола и любой национальности, с или без рецидивирующего отита среднего уха.	Применение вакцины ведет к незначительному снижению частоты отита (5 исследований, 4736 участников, RR 0.8, 95% CI 0.67-0.96). Анализ подгрупп (количество курсов, <b>тип вакцины</b> , сезон) не выявили различий. Наблюдаемое снижение использования антибиотиков необходимо оценивать в свете действующих рекомендаций, направленных на уменьшение использования антибиотиков. Данные по безопасности ограничены. <b>Получаемые выгоды могут не оправдывать использование гриппозной вакцины</b> (без учета снижения заболеваемости гриппом и безопасности вакцинации). Качество доказательств от высокого до умеренного. Необходимы дополнительные исследования.	A
Вакцинация от гемофильной инфекции типа В и вирусного гриппа во время	систематический обзор 2 исследования. Одно включающее 213 женщин и 213 новорожденных, оценивает	<u>Цель:</u> оценить влияние прививок от гемофильной инфекции типа В и вирусного гриппа во время беременности на показатели здоровья матерей, новорожденных и младенцев в сравнении с плацебо/контролем. <u>Критерии включения исследований:</u> все РКИ (включая кластерные РКИ) и квази-РКИ, оценивающие вакцинацию от гемофильной инфекции типа В или вирусного гриппа во время беременности по сравнению с отсутствием	Исследование вакцинации от гемофильной инфекции оценено как с высоким риском системной ошибки, а второе – как имеющее низкий риск системной ошибки. Доказательства действенности вакцинации от гемофильной инфекции во время беременности ограничены. Доказательства, полученные в одном высококачественном исследовании действенности гриппозной вакцины, предполагают снижение лабораторно подтвержденных случаев гриппа среди женщин	A

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
беременности и для улучшения показателей материнского, неонатального и младенческого здоровья [13]	влияние вакцинации от гемофильной инфекции, и второе (включающее 2116 женщин и 2049 новорожденных) оценивает влияние трехвалентной <b>инактивированной</b> гриппозной вакцины во время беременности	вакцинации или плацебо	и их детей, но необходимы дальнейшие доказательства из различных исследований.	
Противогриппозная вакцинация медицинских работников, ухаживающих за престарелыми в учреждениях долгосрочного пребывания [14]	систематический обзор 4 кластеррандомизированных КИ (7558 участников) и 1 когортного исследования (12742 участников)	<u>Цель:</u> выявить все рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, оценивающие влияние вакцинации медицинских работников на лабораторно подтвержденные случаи гриппа, пневмонии, смерть от пневмонии и госпитализации из-за респираторных заболеваний лиц от 60 лет и старше в учреждениях долгосрочного пребывания <u>Критерии включения исследований:</u> рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования противогриппозной вакцинации медицинских работников, ухаживающих за пожилыми в домах престарелых, и случаев лабораторно-подтвержденного гриппа и его осложнений у лиц в возрасте от 60 лет и старше	Не выявлена польза от вакцинации медицинских работников по таким показателям как лабораторно-подтвержденные случаи гриппа и его осложнения (инфекции нижних дыхательных путей). Авторы не нашли информации по дополнительным мерам профилактики (мытье рук, лицевые маски, ранее выявление лабораторно-подтвержденного гриппа, карантин, сокращение госпитализаций, использование противовирусных препаратов или отстранение от работы медицинских работников с гриппом или ОРВИ). <b>Обзор не предоставляет достаточных доказательств в поддержку вакцинопрофилактики гриппа у медицинских работников для предотвращения гриппа у лиц от 60 лет и старше в домах престарелых.</b> Необходимы дополнительные высококачественные РКИ.	А
Вакцины от гриппа и ветряной оспы могут	систематический обзор 8 РКИ (305 пациентов в группе	<u>Цель:</u> определить действенность вирусных вакцин у пациентов с гемобластозами. <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ, оценивающие применение вирусных вакцин у больных с гемобластозами	Инактивированная вакцина к вирусу варицелла-зостер может уменьшить тяжесть ветряной оспы у взрослых. <b>Инактивированная</b> гриппозная вакцина может снижать частоту респираторных инфекций и госпитализаций у взрослых с множественной миеломой или детей с	А



Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
снижать заболеваемость у пациентов с гемобластом [15]	вмешательства и 288 в группе контроля): 2 – вакцина от варицелла-зостер, 5 – от гриппа, 1 – полиовирусная вакцина		лейкозом или лимфомой. <b>Качество доказательств низкое.</b> Местные побочные эффекты встречаются часто. Необходимы дальнейшие высококачественные РКИ.	
Грипп [16]	систематический обзор	текст недоступен		
Действенность вакцин против сезонного гриппа (SIVE) [17]	обсервационное ретроспективное когортное исследование		Исключено из оценки из-за дизайна исследования – хотя публикация и заявлена как систематический обзор, она им не является	
Влияние на грипп A(H1N1)pdm09 перекрестной защиты от сезонной трехвалентной инактивированной вакцины A(H1N1)pdm09 [18]	систематический обзор с мета-анализом 33 исследования с примерно 3 миллионами участников: 21 исследование случай-контроль, 6 когортных, 2 РКИ, 3 отчета о наблюдениях и 1 исследование вспышки.	<b>Цель:</b> определить влияние перекрестной защиты после сезонной гриппозной вакцины и влияние пандемической вакцины A(H1N1) 2009 г. на заболеваемость гриппом <b>Критерии включения исследований:</b> РКИ, когортные исследования и исследования случай-контроль трехвалентной вакцины в любых популяциях в сезоны 2007-2008, 2008-2009 и 2009-2010 в северном полушарии, и 2008-2009 в южном. Контролем в РКИ и когортных исследованиях должны быть участники, не получавшие вакцину в текущий или предыдущий год. Контроль для исследований случай-контроль – участники с отрицательными лабораторными тестами гриппа A(H1N1) 2009. Исходы – лабораторно подтвержденный грипп, ОРВИ, отсутствие болезни в течение минимум 14 дней после вакцинации.	1 РКИ, 11 исследований случай-контроль и 3 когортных были с умеренным риском систематической ошибки, 1 когортное – с высоким риском, 1 РКИ, 10 случай-контроль и 3 когортных – с низким риском систематической ошибки. В сравнении с отсутствием прививки, сезонная вакцинация не обуславливает статистически меньшую заболеваемость подтвержденным гриппом A(H1N1) 2009. Анализ чувствительности без учета исследований с высоким и умеренным риском систематической ошибки сделал результаты статистически значимыми. Результаты дальнейшего анализа с исключением набора участников в начале эпидемии также значимы в пользу вакцины. Итоги отдельных РКИ и когортных исследований дали разнородные результаты. В сравнении с отсутствием вакцинации, пандемическая вакцина связана со статистически значимым снижением заболеваемости подтвержденным гриппом A(H1N1)pdm09. Анализ чувствительности с исключением исследований с умеренным и высоким риском систематической ошибки подтвердил результат. Авторы признают, что данные, возможно, непригодны для объединения и проведения мета-анализа из-за неоднородности. Также они отмечают, что ряд исследований использовали тест-отрицательный случай-	А

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
			контроль дизайн, который мог повлиять на результаты. <b>Данные имели ряд ограничений и следует проявлять осторожность при интерпретации выводов. Авторы не дают каких-либо рекомендаций для практики.</b>	
Ранняя оценка эффективности при пандемическом гриппе антивирусных препаратов и вакцин (EAVE) [19]	наблюдательное когортное исследование		исключено из оценки, т.к. хотя и заявлено как систематический обзор, таковым не является.	
Взаимосвязь между вакцинацией от гриппа и сердечно-сосудистым и осложнениями у пациентов из группы риска [20]	мета-анализ 12 РКИ (23 592 участника) продолжительно стью от 1 до 12 месяцев. <b>Большинство исследований использовали инактивированную вакцину.</b>	<b>Цель:</b> оценить эффекты вакцинации от гриппа на пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений <b>Критерии включения исследований:</b> РКИ, оценивающие краткосрочную эффективность и безопасность (от 28 дней до 1 года) вакцинации от гриппа у взрослых с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования должны включать не менее 50 больных и сравнивать вакцинацию с плацебо или контролем. Основной показатель – сочетание основных сердечно-сосудистых осложнений или смертельного и не смертельного инфаркта миокарда или инсульта	5 были с высоким риском, 1 – с неопределённым риском и 6 – с низким риском систематической ошибки (согласно Кохрейновским критериям). Пациенты, получавшие прививки от гриппа, имели значимо меньше тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с плацебо или контролем в течение года после вакцинации. Нет свидетельств статистически значимой гетерогенности. Анализ подгрупп показал, что у пациентов с недавним приступом стенокардии (в сравнении с плацебо/контролем) был ниже риск сердечно-сосудистых осложнений после прививки от гриппа в сравнении с пациентами со стабильной стенокардией (по сравнению с плацебо/контролем). Нет статистически значимой разницы между привитыми пациентами в сравнении с плацебо или контролем в риске смертности из-за сердечно-сосудистых осложнений или по любой причине. Вывод: вакцинация от гриппа связана с меньшим риском серьезных сердечно-сосудистых осложнений	А
Действенность вакцинации от сезонного гриппа у медицинских	систематический обзор 3 РКИ (967 участников).	<b>Цель:</b> оценить действенность гриппозной вакцины у медицинских работников и связанные с ее применением побочные эффекты <b>Критерии включения исследований:</b> РКИ, сравнивающие действенность <b>любых типов</b> гриппозных вакцин у медицинских работников во всех типах медицинских учреждений, по сравнению с плацебо/иной вакциной чем	Методическое качество высокое для 2 РКИ и умеренное для оставшегося. Мало доказательств того, что вакцинация снижает количество лабораторно-подтвержденных случаев гриппа у медицинских работников. <b>Прививка не влияет на заболеваемость ОРВИ, число эпизодов ОРВИ, дней с симптомами ОРВИ или количество больничных.</b> Недостаточно данных для оценки побочных эффектов	А

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
работников [21]		гриппозная/отсутствием вмешательства. Интересующие показатели – лабораторно-подтвержденный грипп, ОРВИ, дни временной нетрудоспособности и поствакцинальные побочные эффекты	вакцинации.	
Эффективность вакцины от сезонного гриппа и определяющие ее факторы у детей и взрослых [22]	систематический обзор с мета-анализом 30 исследований (88468 участников), выполненных в 26 странах.	<u>Цель:</u> оценить эффективность вакцины для профилактики гриппа у детей и взрослых <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ, квази-РКИ, сравнивающие эффекты вакцины с плацебо, неактивным контролем или отсутствием вакцинации по лабораторно-подтвержденной заболеваемости гриппом у детей и взрослых. Рассматриваются любые типы вакцин. Поиск проводился в MEDLINE и EMBASE.	5 исследований оценены как низкого качества, 7 – среднего и 18 – высокого (по вопроснику Джадада). Выполнен 101 анализ, у 93 оценена гетерогенность, из них у 46 анализов выявлена статистически значимая гетерогенность. Анализ чувствительности, выполненный только для высококачественных исследований, не показал значимого влияния на полученные данные. Отсутствует доказательства предвзятости публикаций. Гриппозная вакцина эффективна для профилактики гриппа (эффективность вакцины по сравнению с контролем при совпадении штаммов 78%, при несовпадении штаммов – 55%, общая – 65%). У детей ЖГВ более эффективна, чем ИГВ (80% vs 48%), в то время как у взрослых ИГВ эффективнее ЖГВ (59% vs 39%). Существенная разница в эффективности против вируса типа А (69%) и типа В (49%). Эффективность вакцин выше при совпадении штаммов и ниже при отсутствии совпадения. Доказательства эффективности меняются в зависимости от возрастной группы, типа вакцины, типа вируса гриппа и методов, используемых для определения конечных точек.	А
Вакцина от гриппа у здоровых детей [23]	мета-анализ 13 исследований (139973 участника) были проведены в США, России, Казахстане, Кубе и Италии.	<u>Цель:</u> оценить эффективность гриппозной вакцины у здоровых детей <u>Критерии включения исследований:</u> РКИ, в которых участвует не менее 30 детей, сравнивающие живую или инактивированную вакцину с отсутствием прививки. Из участников не менее 75% должны быть здоровы и в возрасте от 6 мес. до 18 лет. Оценивались подтвержденный грипп и ОРВИ.	Оцениваемая эффективность составила 74% для гриппа, подтвержденного вирусологически, 59% для серологически подтвержденного гриппа и 37% для клинически похожих на грипп заболеваний. <b>Инактивированная и живая ослабленная</b> вакцины имеют одинаковую эффективность.	А
Всеобщая вакцинация детей от гриппа: есть ли косвенные выгоды для общества?	систематический обзор 14 исследований: 6 РКИ, 2 наблюдательных после РКИ, 3 нерандомизированных и три	<u>Цель:</u> оценить эффективность вакцинации детей от гриппа в целях защиты остального общества от гриппа <u>Критерии включения:</u> исследования любого дизайна, сравнивающие вакцинацию от гриппа с плацебо или другой альтернативной вакцинацией. Оценивались живые ослабленные и инактивированные вакцины	Представленные доказательства свидетельствуют о том, что всеобщая вакцинация детей от гриппа может принести значительные выгоды обществу как в плане здоровья, так и экономии средств. <b>Тем не менее, результаты неубедительны из-за ограничений в методологии выявленных исследований.</b>	А

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
[24]	экономических оценки			
Эффективность и клиническая действенность гриппозных вакцин у ВИЧ-инфицированных [25]	мета-анализ РКИ и наблюдательных исследований. Размеры выборки варьировали от 71 до 328 участников.	1 <u>Цель:</u> оценить эффективность и действенность гриппозной вакцины для предупреждения гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц. 3 <u>Критерии включения:</u> исследования, сравнивающие <b>любые гриппозные вакцины</b> с плацебо или отсутствием прививки.	Противогриппозная вакцинация приводит к значимому снижению заболеваемости гриппом у ВИЧ-инфицированных. Была статистически значимая неоднородность между исследованиями. Современные ограниченные данные свидетельствуют, что гриппозные вакцины умеренно эффективны в снижении заболеваемости гриппом у ВИЧ-инфицированных лиц.	A
Эффективность гриппозной вакцины у здоровых детей [26]	мета-анализ 21 статьи. Большинство оценивало ИГВ, остальные - ЖГВ	21 <u>Цель:</u> оценить эффективность вакцинации от гриппа у здоровых детей <u>Критерии включения:</u> РКИ или квази-РКИ, сравнивающие <b>любые гриппозные вакцины</b> с плацебо, контролем или отсутствием вмешательства. 70% участников исследования должны быть здоровые дети (от 6 мес. до 18 лет). Исследуются случаи подтвержденного гриппа и острого отита.	Вакцинация здоровых детей старше 2 лет эффективна в предотвращении подтвержденного гриппа (67%, ДИ 51-78%, 18 исследований, 8574 участника) и острого отита (RR 0.49? CI 0.3-0.79, p=0.004, I-squared 82.5%; 51%, ДИ 21-70%, 11 исследований, 11349 участников). Недостаточно данных для определения эффектов вакцинации у детей 2 лет и младше.	A
Эффективность вакцинации от гриппа у ВИЧ-позитивных пациентов [27]	систематический обзор с мета-анализом 4 исследования: 1 РКИ, 2 контролируемых когортных и 1 исследование случай-контроль. Длительность исследований от 4 до 52 недель	4 <u>Цель:</u> оценить эффективность гриппозной вакцины для профилактики гриппа у ВИЧ-положительных лиц <u>Критерии включения:</u> РКИ и когортные исследования, оценивающие эффективность гриппозной вакцины у ВИЧ-положительных лиц. Исследования должны сравнивать вакцину с отсутствием прививки и оценивать клинические конечные точки – симптоматику гриппа	Вакцинация от гриппа значимо снижает шансы появления симптомов гриппа. Значимая неоднородность существовала в сравнении. <b>Доказательства в пользу вакцинации от гриппа у ВИЧ-позитивных лиц ограничены, слабы количественно и характеризуются существенными методическими недостатками</b>	A
Вакцинация от гриппа и пневмококков в у пациентов с	обзор опубликованных оценок медицинской технологии	<u>Цель:</u> определить эффективность вакцинации от гриппа и пневмококков у больных с ХОБЛ в снижении случаев пневмококковой пневмонии или связанных с гриппов заболеваний <u>Критерии включения:</u> исследования, сравнивающие	Противогриппозная вакцинация значимо снижает риск заболевания ОРВИ у пациентов с ХОБЛ, особенно у лиц со значительной бронхообструкцией. Действенность вакцины в целом составила 76%, для категорий легкой, умеренной или тяжелой ХОБЛ действенность составила 84%, 45% и 85% соответственно. Хотя было показано, что	A

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
ХОБЛ [28]		<p>клиническую эффективность гриппозной или пневмококковой вакцины с отсутствием вакцинации или плацебо; РКИ, опубликованные с 1 января 2000 до 31 января 2011 г.; только пациенты с ХОБЛ; только одобренные вакцины</p> <p>Основные показатели:  гrippозная вакцина – случаи гриппа;  пневмококковая вакцина – время до первого эпизода внебольничной пневмонии пневмококковой или неясной этиологии</p>	<p>показатели госпитализации и последующей вентиляции легких, связанные с ОРВИ, значительно ниже у вакцинированных пациентов по сравнению с не привитыми, <b>исследование не обладает достаточной мощностью для демонстрации статистической значимости различий</b>. Исследование показало, что возраст, пол пациентов, тяжесть ХОБЛ, статус курения или сопутствующие заболевания не влияют на действенность вакцинации. Вакцинация оценивается как безопасная, т.к. побочные эффекты не различались между вакцинированной и контрольной группами до 4-х недель после вакцинации.</p> <p>Пневмококковая вакцинация не приводит к значимому снижению риска внебольничной пневмонии пневмококковой или неясной этиологии, но значимо снижает риск пневмококковой пневмонии у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее, наблюдались значимые результаты при анализе данных по подгруппам пациентов (возраст &lt;65 лет) и тяжести обструкции (ОФВ1&lt;40% ожидаемого). Эффективность вакцинации зависит от возраста пациента – для лиц моложе 65 лет риск снижается до 80%. Частота и длительность госпитализаций меньше в вакцинированной группе, чем в контрольной, но различия не значимы. Пациенты не сообщали о местных или системных побочных реакциях на вакцину, а смертность между группами не различалась.</p>	
Противогриппозная вакцинация для предотвращения межвидовой инфекции [29]	обзор клинических доказательств	<p>Какие клинические доказательства подтверждают действенность вакцинации работающих с животными лиц в снижении риска межвидового инфицирования или снижении риска со-инфицирования гриппом у животных и людей?</p> <p><u>Критерии включения:</u> лица, работающие с животными; вакцинация от гриппа в сравнении с отсутствием вакцинации, исходы – случаи гриппа, межвидовое инфицирование, генетический реассортация вируса гриппа; включались оценки медицинских технологий, систематические обзоры, мета-анализы, РКИ, нерандомизированные контролируемые исследования</p>	Отсутствуют доказательства действенности иммунизации работников животноводческой отрасли в снижении риска межвидовой инфицирования человека вирусом гриппа, или риска соинфицирования человека и животных. Не выявлено исследований, оценивающих действенность вакцинации на генетическую реассортацию вируса гриппа.	А
Иммуногенность и побочные эффекты вакцины от	систематический обзор с мета-анализом 12 исследований (9723 участника).	<p><u>Цель:</u> Оценить иммуногенность и профиль побочных эффектов вакцины от птичьего гриппа А H5N1.</p> <p><u>Критерии включения:</u> РКИ, оценивающие иммуногенность и побочные эффекты у здоровых взрослых (18-65 лет), ранее не вакцинированных от H5N1, различных типов</p>	<p>Включены 12 из 13 найденных исследований. У 11 исследований оценка по Джададу составила от 3 до 5 из 5 возможных, указывая на хорошее качество исследований. Одно исследование набрало 1 балл и второе – 2 балла по Джададу.</p> <p>Никаких серьезных побочных эффектов, связанных с вакцинацией, не</p>	А

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
птичьего вируса гриппа А H5N1 у здоровых взрослых: мета-анализ [30]		инактивированных вакцин H5N1, включая различные дозы и адъюванты, в сравнении с другими типами вакцин и/или плацебо, опубликованные до февраля 2009 г. Качество исследований оценивалось по шкале Джадада.	было отмечено у 9600 участников. В настоящее время вакцины против гриппа H5N1 с не-алюминиевыми адъювантами могут представлять собой оптимальный вариант в условиях пандемии. Необходимы масштабные исследования необходимы, чтобы подтвердить высокую иммуногенность адъювантных вакцин, которые используют очень низкие дозы антигена.	
Иммуногенность и безопасность инактивированных гриппозных вакцин в основной популяции: систематический обзор с мета-анализом [31]	систематический обзор с мета-анализом 33 исследований (9121 привитых всех возрастов, здоровых и с сопутствующими заболеваниями)	<u>Цель:</u> оценить иммуногенность и безопасность инактивированных вакцин. <u>Критерии отбора:</u> опубликованные в 1978-2009 гг. РКИ, сравнивающие как минимум два разных типа инактивированных вакцин	Возраст и состояние здоровья привитых мало влияли на результат. Иммуногенность расщепленных и субъединичных вакцин была одинаковой. MF59 адъювантная вакцина вызывала, в среднем, больший титр антител, чем неадъювантные вакцины, но абсолютный прирост был незначительным. Местная и общая реактогенность была одинаковой среди неадъювантных вакцин. Адъювантные субъединичные вакцины чаще связаны с местными реакциями, чем неадъювантные (соотношение 2,12, статистически значимо). Общие реакции были одинаковыми среди всех типов вакцин. Достаточное количество доказательств приводит к выводу, что в настоящее время все доступные инактивированные гриппозные вакцины безопасны, хорошо переносятся и одинаково эффективны для контроля вспышек сезонного гриппа в основной популяции и для разных возрастов.	А
Количественная оценка иммунного ответа на введение сезонных инактивированных гриппозных вакцин [32]	обзор публикаций (1987-2006 гг.) 60	<u>Цель:</u> выявить определяющие факторы серологического ответа на инактивированные вакцины от сезонного гриппа <u>Критерии отбора:</u> все публикации с количественной оценкой иммунного ответа, рассматривающие только инактивированные вакцины с вирусами гриппа А H1N1, А H3N2 и В. Участники – без хронических заболеваний.	Исключено из оценки, т.к. использует суррогатные показатели (уровень иммуногенности).	А
Иммуногенность и безопасность вакцины	систематический обзор с мета-анализом 18 исследований	<u>Цель:</u> оценить иммуногенность и безопасность вакцины от пандемического вируса гриппа А (H1N1) 2009 <u>Критерии отбора:</u> опубликованные 01.06.2009-01.10.2010 КИ, оценивающие серологический ответ и побочные	Оценка по Джададу для всех, кроме 2-х, исследований – от 3 и выше. Адекватная иммунная защита почти всегда достигается во всех возрастных группах. Неадъювантные и адъювантные (масло в водной эмульсии) вакцины проявили себя лучше. 2 серьезных побочных	А



Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
против пандемического гриппа А (H1N1) 2009: систематический обзор и Мета-анализ [33]	(17921 участник)	эффекты пандемической вакцины H1N1 2009, с или без адьювантов и с или без контрольной группы, у здоровых взрослых любых возрастных групп.	эффекта: у 1-го 8-летнего ребенка развилась 4-дневная лихорадка на 1 день после вакцинации. Один взрослый с множественной аллергией имел аллергическую реакцию. Пандемическая вакцина от гриппа вируса А (H1N1) 2009, с адьювантами или без, показала, в общем, серопротективность даже после 1 дозы и безопасность у здорового населения от 36 месяцев и старше.	
Целенаправленный выбор вакцины для вакцинации от гриппа [34]	обзор публикаций за период с января 2010 по февраль 2013		исключено из оценки, т.к. не является систематическим обзором.	
Систематический обзор и мета-анализ безопасности и новых адьювантных вакцин у детей [35]	систематический обзор с мета-анализом 29 исследований (25056 детей)	<u>Цель:</u> оценить безопасность адьювантных гриппозных вакцин у детей. <u>Критерии отбора:</u> опубликованные КИ безопасности новых адьювантных вакцин у детей ≤10 лет.	Не выявлено каких-либо проблем с безопасностью в клинических исследованиях адьювантных вакцин у детей ≤10 лет. Связь между нарколепсией и AS03-адьювантной вакциной иллюстрируют необходимость продолжения мониторинга безопасности.	А
Безопасность MF59-адьювантной гриппозной вакцины [36]	систематический обзор		текст недоступен	А
Оценка MF59-адьювантной вакцины от пандемического	систематический обзор 4-х клинических исследований.	<u>Цель:</u> оценить безопасность и эффективность MF59-адьювантной вакцины от пандемического вируса гриппа у детей <u>Критерии отбора:</u> КИ детей, вакцинированных MF59-адьювантной вакциной от вируса гриппа А (H1N1) в сравнении с другими вакцинами с или без MF59-адьюванта.	Местные и общие побочные эффекты были редки и слабы, без различий между группами. Уровни сероконверсии и серопротекции были выше у MF59-адьювантной вакцины. Титры антител также были выше у адьювантных вакцин. Вывод: адьювантные вакцины обладают хорошим профилем эффективности и безопасности. Побочные эффекты, которые могут	А

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
ого вируса гриппа А (H1N1) [37]		<u>Показатели:</u> иммуногенность и безопасность.	возникнуть, являются общими и присутствуют в обеих группах.	
Мета-анализ эффективности гриппозной вакцины у лиц 65 лет и старше [38]	мета-анализ		исключен в связи с тем, что не попадает во временные рамки отбора публикаций (2005-2015)	А
Эффективность и действенность гриппозных вакцин [39]	систематический обзор с мета-анализом 17 РКИ и 14 наблюдательных исследований	<u>Критерии отбора:</u> РКИ, оценивающие снижение риска заболевания гриппом всех циркулирующих вирусов в течение отдельных сезонов после вакцинации (эффективность), и обсервационные исследования, оценивающие действенность. Исследования должны быть опубликованы с 01.01.1967 до 15.02.2011, использовать лабораторное подтверждение гриппа. Оценивались трехвалентные ИГВ и ЖГВ.	Эффективность трехвалентных ИГВ была показана в 8 из 12 сезонов, проанализированных в 10 РКИ (эффективность 59% у взрослых 18-65 лет). Нет релевантных исследований для детей в возрасте 2-17 лет и взрослых старше 65 лет. Эффективность ЖГВ показана в 9 из 12 сезонов, проанализированных в 10 РКИ у детей от 6 мес. до 7 лет (83%). Не выявлено релевантных исследований для детей в возрасте 8-17 лет. Действенность вакцины меняется для сезонного гриппа: 6 из 17 анализов в 9 исследований показали значимую защиту от гриппа у амбулаторных и стационарных пациентов. Медиана действенности моновалентной пандемической вакцины от вируса А (H1N1) в пяти наблюдательных исследованиях составила 69%.	А
Пандемический грипп А (H1N1)2009 во время беременности и [40]	систематический обзор 120 исследований	<u>Цель:</u> провести обзор литературы, касающейся пандемического гриппа А (H1N1)2009 во время беременности чтобы дать оптимальные рекомендации <u>Критерии отбора:</u> все англоязычные публикации медицинской литературы, обсуждающие пандемический грипп А (H1N1)2009 во время беременности. Включались статьи, содержащие оригинальные данные, клиническую информацию или данные наблюдения.	исключено в связи с тем, что не оценивается применение гриппозной вакцины у беременных	А
Систематический обзор доказательств в действенности и рисков инактивиров	систематический обзор 11 Кохрейновских обзоров, 1 мета-анализа, 14 РКИ и 2 ККИ	<u>Цель:</u> оценить доказательства эффективности, действенности и возможных рисков использования ИГВ у взрослых (16-65 лет), дети (младше 16 лет), пожилые (от 65 и старше), беременные, медицинские работники, лица с хроническими заболеваниями <u>Критерии отбора:</u> англо- и франкоязычные публикации 01.01.2006-30.03.2011. Только РКИ и ККИ с клиническими	ИГВ эффективны в предотвращении лабораторно-подтвержденного гриппа у здоровых взрослых и детей ( $\geq 6$ лет). Однако, поразительно ограничены качественные доказательства эффективности вакцинации в профилактике таких осложнений, как пневмонии, госпитализации, общей и грипп-специфичной смертности. Противоречивые результаты исследований среди детей в возрасте до 6 лет, лиц с ХОБЛ, пожилых, и пожилых с сопутствующими заболеваниями, медицинских работников	А

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
анных вакцин у различных целевых групп [41]		конечными точками. Только ИГВ от сезонного гриппа.	в домах престарелых, которое можно объяснить только предвзятостью неизвестного происхождения. Вакцинация беременных может быть полезна для их новорожденных.	
Заболеемость гриппом среди здоровых взрослых и медицинских работников [42]	систематический обзор с мета-анализом 29 исследований (97 сезонов, 58245 участников)	<u>Цель:</u> оценить ежегодную заболеваемость гриппом среди здоровых взрослых и медицинских работников <u>Критерии отбора:</u> Наблюдательные или РКИ, докладывающие о сезонных или годовых показателях заболеваемости гриппом среди здоровых взрослых трудоспособного возраста и медицинских работников. Диагноз гриппа подтверждался 4-кратным ростом титра антител, ПЦР либо ростом на клеточной культуре.	Суммарные показатели заболеваемости гриппом на 100 медицинских работников и отношение к соответствующему показателю у здоровых взрослых были следующими: для всех случаев заболеваний у не привитых медицинских работников 18,7 (95% ДИ 15,8-22,1) и 3,4 (95% ДИ 1,2-5,7), у привитых медработников 6,5 (95% ДИ 4,6-9,1) и 5,4 (95% ДИ 2,8-8,0) соответственно. Вывод: в сравнении со взрослыми, работающими не в здравоохранении, у медицинских работников выше риск заболевания гриппом. <b>Исключено из оценки в связи с тем, что не оценивается действенность вакцинации от гриппа.</b>	А
Вакцинация медицинских работников в от гриппа для защиты уязвимых лиц – хорошее ли использование ресурсов здравоохранения? [43]	систематический обзор 19 исследований (в т.ч. 6 РКИ) с анализом затрат-эффективность	<u>Цель:</u> сравнить вакцинацию медицинских работников с отсутствием вакцинации. <u>Критерии включения:</u> медицинские работники в госпиталях, домах престарелых и в общинах, контактирующих с лицами из группы риска. Сравнение вакцинации от гриппа с плацебо, отсутствие прививки или любая другая вакцина.	Результаты обзора: в 2 кластер-рандомизированных КИ подтверждено снижение смертности пациентов при использовании вакцинации медицинских работников (отношение шансов составило 0,61, 95% ДИ 0,36-1,04 и 0,56, 95% ДИ 0,4-0,8). 3 РКИ оценивали эффекты противогриппозной вакцинации на медицинских работников. Два из них – хорошего качества. В одном РКИ показано значимое снижение частоты лабораторно подтвержденного или клинического диагностированного гриппа А (эффективность 88%, 95% ДИ 47%-97%). Два других исследования не выявили различий. Один качественный систематический обзор выявил сокращение временной нетрудоспособности на 0,4 рабочих дня (95% ДИ 0,1-0,8) среди вакцинированных взрослых. Только 1 исследования сообщило о побочных эффектах вакцинации (боль в руке 51% в группе вакцинированных против 7% в группе плацебо и эритема 11% против 0% соответственно). Модель использовала когорту из 1437 пациентов и 2335 медработников. Общие затраты на когорту составили 300449 для вакцинированных и 328344 в контрольной группе экономия составила 27895. Анализ демонстрирует, что вакцинация эффективна не только среди медработников, но и для защиты пациентов из группы риска. Авторы используют для сравнения отсутствие вакцинации и не обсуждают другие альтернативы. Анализ выполнен с позиции	А

Источник	Дизайн	Материалы и методы	Результат	Уровень доказательности
			провайдеров здравоохранения. При этом в анализ не включены затраты на побочные эффекты	
Распространенность вирусной инфекции у пациентов с обострениями ХОБЛ [44]	систематический обзор исследований	8 <u>Цель:</u> оценить распространенность респираторных вирусных инфекций при обострениях ХОБЛ <u>Критерии отбора:</u> проспективные или перекрестные оригинальные исследования; англоязычная публикация; определение вирусов с помощью высокочувствительных технологий ПЦР или ПЦР с обратной транскрипцией; установлена вирусная распространенность при ХОБЛ.	Средневзвешенная распространенность респираторных вирусных инфекций составила 34,1%. Наиболее часто обнаруживался пикорнавирус 17,3%, затем вирус гриппа 7,4% (95% ДИ 2,9-12,0), далее респираторный синцитиальный вирус 5,3%, корона вирус 3,1%, вирус парагриппа 2,6%, аденовирус 1,1% и человеческий метапневмовирус 0,7%. <b>Исключено в связи с тем, что не оценивается эффективность вакцинации.</b>	A
Эффективность интраназальной живой ослабленной гриппозной вакцины у детей от 2 до 17 лет [45]	мета-анализ РКИ	8 <u>Цель:</u> объединить доступные данные по эффективности ЖГВ у детей 2-17 лет. <u>Методы:</u> мета-анализ проведен с использованием всех доступных РКИ и модели фиксированных эффектов.	У детей в возрасте 2-17 лет ЖГВ демонстрируют высокую эффективность после введения 2 доз в течение первого года и ревакцинации на 2 год, и большую эффективность, чем ИГВ.	A

Примечание: БА – бронхиальная астма, ДИ – доверительный интервал, ИГВ – инактивированная гриппозная вакцина, ККИ – контролируемые клинические исследования, ОРЗ – острое респираторное заболевание, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ПЦР – полимеразная цепная реакция, РКИ – рандомизированные клинические исследования, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

### 3. Доказательства эффективности медицинской технологии

Всего было найдено 45 публикаций. Из них в оценку включено 34 систематических обзоров (часть – с мета-анализом) клинических исследований, оценивающих эффективность и действенность различных противогриппозных вакцин. Среди включенных обзоров пять оценивают как промежуточные точки (иммуногенность), так и конечные (частота и виды побочных эффектов). Данные обзоры использовались только в части, касающейся оценки твердых конечных точек (безопасность вакцин). Исключены 3 публикации, которые хотя и заявлены как систематические обзоры, по факту таковыми не являются. Тексты двух систематических обзоров недоступны. Еще два обзора исключены в связи с оценкой исключительно промежуточных точек (уровень иммунного ответа). Один обзор исключен в связи с тем, что не соответствует временным рамкам поиска публикаций. Три обзора исключены из-за того, что не оценивают влияние вакцинации при гриппе.

Анализ опубликованных систематических обзоров показал, что отсутствуют доказательства связи между вакцинацией от гриппа и серьезными побочными эффектами. Профиль безопасности вакцин приемлемый. В отдельных случаях вакцинация у детей была связана с такими серьезными побочными эффектами, как нарколепсия, 4-дневная лихорадка и судороги.

Профилактический эффект вакцинации от гриппа у здоровых взрослых оценивается в 4-х обзорах, из которых один выполнен Кохрейновским сотрудничеством, а два – с мета-анализом. Авторы трех обзоров пришли к выводу об эффективности вакцинации для профилактики гриппа [22], [39], [41]. Напротив, авторы Кохрейновского обзора считают, что у взрослых профилактический эффект гриппозных вакцин очень мал [1]. Таким образом, можно сделать вывод, что эффективность вакцинации от гриппа у здоровых взрослых вызывает сомнения.

Семь систематических обзоров (в т.ч. 4 – с мета-анализом и один – Кохрейновский) оценивают эффективность гриппозных вакцин у детей. Авторы двух обзоров (в т.ч. Кохрейновского) приходят к выводу об эффективности вакцин у детей в возрасте старше 2 лет. В этих же обзорах делается заключение о недостаточности доказательств их эффективности у детей младше 2-х лет [2], [26]. Еще два обзора делают вывод об эффективности вакцинации детей от гриппа [22], [23]. Пятый обзор (мета-анализ) подтверждает высокую эффективность ЖГВ у детей от 2 до 17 лет [45]. В шестом обзоре говорится об эффективности ИГВ у детей от 6 лет и старше и отмечается противоречивость результатов у детей младше 6 лет, которую авторы считают возможным объяснить только предвзятостью неизвестного происхождения [41]. В последнем обзоре делается вывод о возможной эффективности вакцин у детей, но указывается, что результаты неубедительны из-за ограничений в методологии выявленных исследований [24]. О слабости доказательной базы говорят и авторы Кохрейновского обзора [2]. Авторы другого обзора указывают на зависимость доказательств эффективности от используемых методов и показателей [22]. Относительно эффективности различных типов вакцин имеются противоречивые

оценки. Одни авторы считают, что живые ослабленные вакцины более эффективны и более экономически выгодны в профилактике гриппа у детей, чем инактивированные [2], [22], [46], [45]. Другие авторы утверждают, что ИГВ и ЖГВ имеют одинаковую эффективность [23]. Суммируя, можно сказать, что эффективность вакцинации у детей небесспорна – необходимо проведение дополнительных высококачественных рандомизированных контролируемых двойных слепых многоцентровых исследований.

Влияние иммунизации детей от гриппа на развитие острого отита оценивается в двух систематических обзора и выводы различаются. Авторы Кохрейновского обзора приходят к заключению, что вакцинация ведет к незначительному снижению частоты острого отита среднего уха, однако получаемый выигрыш может не оправдывать использование гриппозной вакцины [11], [12]. Авторы же другого обзора говорят об эффективности вакцинации в предотвращении острого отита [26]. Необходимо проведение дополнительных высококачественных исследований.

Найдено только три систематических обзора, в которых оценивается применение гриппозных вакцин во время беременности, два обзора выполнены Кохрейновским сотрудничеством. Авторы двух обзоров приходят к одинаковым выводам: гриппозные вакцины имеют весьма скромный эффект в уменьшении симптомов гриппа и сокращении временной нетрудоспособности у беременных женщин, защитный эффект от ОРВИ отсутствует. Эффект для новорожденных статистически не значим [1], [13]. В другом обзоре указывается, что вакцинация беременных может быть эффективна для их новорожденных [41].

Сделать какие-либо выводы об эффективности гриппозных вакцин у лиц 65 лет и старше невозможно из-за плохого качества доступных доказательств либо противоречивости доказательств [3], [41]. Необходимо проведение высококачественных исследований.

Эффективность противогриппозной вакцинации у лиц с сопутствующими заболеваниями легких зависит от сопутствующего диагноза. Отсутствуют доказательства в пользу вакцинации от гриппа у детей и взрослых с муковисцидозом или бронхиальной астмой (уровень доказательности А) [7], [8]. Обзор, посвященный влиянию вакцины у больных бронхоэктатической болезнью, не выявил подходящих исследований [9]. Однако авторы двух обзоров (в т.ч. Кохрейновского) пришли к одинаковому выводу о наличии данных о действенности ИГВ у больных ХОБЛ [10], [28]. Еще в одном обзоре говорится о противоречивости результатов применения ИГВ у лиц с ХОБЛ [41].

Два обзора оценивают эффект гриппозных вакцин у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Авторы Кохрейновского обзора считают, что вакцинация от гриппа может снизить смертность и количество осложнений, но результаты не всегда последовательны, поэтому необходимы дополнительные более качественные исследования для подтверждения выводов [6]. Авторы же второго обзора пришли к выводу о значимом снижении риска тяжелых осложнений и отсутствии влияния на смертность [20]. Таким образом, имеются



разногласия по оценке эффекта вакцинации от гриппа у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Найдено три Кохрейновских обзора, оценивавших эффект иммунизации от гриппа у лиц с онкологическими заболеваниями. Один из них исключен из оценки в связи с использованием промежуточных конечных точек (уровень иммунного ответа), авторы обоих других обзоров приходят к похожим выводам: доводы в пользу вакцинации от гриппа взрослых и детей, получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований, слабы из-за низкого качества доказательств [4], [5], [15]. Необходимо проведение дополнительных высококачественных исследований.

Оба систематических обзора эффективности вакцинации от гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц показали, что современные ограниченные данные свидетельствуют, что гриппозные вакцины значимо эффективны в снижении заболеваемости гриппом у ВИЧ-инфицированных лиц [25], [27]. Но исследования, в которых получены данные доказательства, имеют существенные методические недостатки. Необходимы дополнительные высококачественные исследования.

Все четыре систематических обзора (включая Кохрейновский) по оценке иммунизации у медицинских работников не предоставляют достаточных доказательств в поддержку вакцинопрофилактики гриппа у медицинских работников для предотвращения гриппа или ОРВИ у медицинских работников и/или лиц от 60 лет и старше в домах престарелых [14], [21], [41], [43]. Необходимо помнить, что медицинскими работниками являются работающие взрослые лица здоровые или с сопутствующими заболеваниями, у которых данные об эффективности иммунизации от гриппа неубедительны. А находящиеся в домах престарелых лица – это те же пожилые, у которых отсутствуют доказательства эффективности вакцин от гриппа (см. выше).

#### **4. Доказательства экономической целесообразности (приемлемости) медицинской технологии (при наличии)**

Анализ опубликованных результатов оценок медицинской технологии вакцинации от гриппа, выполненных другими организациями, показал фактическое отсутствие таких оценок вакцинации. Представленные как результаты оценки публикации на самом деле являются различными исследованиями, зачастую с высоким риском систематической ошибки из-за используемого дизайна. Особняком стоят отчеты бельгийского КСЕ, которые представляют собой моделирование экономической эффективности вакцинации. При интерпретации их выводов необходимо учитывать первоначальную цель этих моделирований (оценить изменение уже существующей программы вакцинирования населения Бельгии) и использованные при построении моделей допущения. И даже при указанных допущениях первое исследование показало низкую экономическую эффективность вакцинации (62% в оптимальных условиях в стране с плотностью населения, превышающей российскую в 43,5 раза), а второе исследование фактически показало отсутствие экономической эффективности противогриппозной вакцинации.

## 5. Дополнительная информация об особенностях и результатах применения технологии

Сведения отсутствуют

### Заключение рабочей комиссии

Рабочая группа пришла к консенсусу относительно следующего заключения по эффективности и безопасности медицинской технологии:

Группа населения	Эффективность гриппозных вакцин	Уровень доказательности
Беременные	весьма скромный эффект	A
Больные бронхиальной астмой, муковисцидозом, медицинские работники	польза отсутствует	A
Здоровые взрослые, пожилые, дети, лица с ХОБЛ, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ВИЧ-инфицированные лица, онкологические больные	эффективность сомнительна	
Больные бронхоэктатической болезнью	данные отсутствуют	

По экономической эффективности:

	Отметить
приемлема	
не приемлема	
отсутствуют данные	+

### Комментарии и обоснование

Опубликованные систематические обзоры показали отсутствие или весьма умеренный эффект гриппозных вакцин. Показательно, что порой систематические обзоры, проведенные по одному и тому же вопросу, дают противоположные оценки эффективности вакцин (например, снижение смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, [6], [20]). Эффективность противогриппозных вакцин зависит от степени совпадения циркулирующих и вакцинных штаммов гриппа и вирулентности циркулирующих штаммов гриппа (см., например, [18], [47]), от возрастной группы вакцинируемых лиц, типа вакцины (для отдельных категорий), наличия сопутствующих заболеваний. Никакие типы противогриппозных вакцин не эффективны в предотвращении ОРВИ, вызванных другими вирусами. Обращает

на себя внимание вывод, сделанный авторами одного из Кохрейновских обзоров по эффективности противогриппозной вакцинации: «достоверные доказательства эффективности гриппозных вакцин слабы, но есть свидетельства широких манипуляций выводами и фиктивной известности исследований» [2]. В ряде систематических обзоров авторы указывают на низкое методическое качество исследований, неубедительность доказательств и их непригодность для проведения мета-анализов.

Рекомендуется проведение рандомизированных контролируемых двойных слепых многоцентровых исследований высокого методического качества для оценки клинической влияния противогриппозной вакцинации на здоровых взрослых лиц, детей, пожилых ( $\geq 65$  лет), онкологических больных, ВИЧ-инфицированных лиц, больных ХОБЛ, бронхоэктатической болезнью, больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- БА – бронхиальная астма  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ГПЗ – гриппоподобное заболевание  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ДИ – доверительный интервал  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЕС – Европейский Союз  
ЖГВ – живая гриппозная вакцина  
ИГВ – инактивированная гриппозная вакцина  
КЗОРЗ – клинически значимые острые респираторные заболевания  
МКБ – международная классификация болезней  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОРЗ – острое респираторное заболевание  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
США – Соединенные Штаты Америки  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] V. Demicheli, T. Jefferson, L. A. Al-Ansary, E. Ferroni, A. Rivetti и C. Di Pietrantonj, «Vaccines for preventing influenza in healthy adults,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 3, 2014.
- [2] T. Jefferson, A. Rivetti, C. Di Pietrantonj, V. Demicheli и E. Ferroni, «Vaccines for preventing influenza in healthy children,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 8, 2012.
- [3] T. Jefferson, C. Di Pietrantonj, L. A. Al-Ansary, E. Ferroni, S. Thorning и R. E. Thomas, «Vaccines for preventing seasonal influenza and its complications in people aged 65 or older,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 2, 2010.
- [4] N. Eliakim-Raz, I. Vinograd, A. Zalmanovici Trestioreanu, L. Leibovici и M. Paul, «Influenza (flu) vaccination for preventing influenza in adults with cancer,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 10, 2013.
- [5] G. M. Goossen, L. C. Kremer и M. D. van de Wetering, «Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 8, 2013.
- [6] C. Clar, Z. Oseni, N. Flowers, M. Keshtkar-Jahromi и K. Rees, «Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 5, 2015.
- [7] C. J. Cates и B. H. Rowe, «Vaccines for preventing flu in people with asthma,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 2, 2013.
- [8] P. Dharmaraj и R. L. Smyth, «Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 3, 2014.
- [9] C. C. Chang, P. S. Morris и A. B. Chang, «Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 3, 2007.
- [10] P. Poole, E. E. Chako, R. Wood-Baker и C. J. Cates, «Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 1, 2006.
- [11] M. N. Norhayati, J. J. Ho и M. Y. Azman, «Influenza vaccine for preventing acute otitis media (middle ear infection),» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 3, 2015.
- [12] «Cochrane.org» Featured Review: Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children,» 22 04 2015. [В Интернете]. Available: <http://www.cochrane.org/news/featured-review-influenza-vaccines-preventing-acute-otitis-media-infants-and-children>. [Дата обращения: 16 03 2016].
- [13] R. A. Salam, J. K. Das, C. Dojo Sotandy, Z. S. Lassi и Z. A. Bhutta, «Impact of type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 6, 2015.
- [14] R. E. Thomas, T. Jefferson и T. J. Lasserson, «Influenza vaccination for

- healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 7, 2013.
- [15] D. K. Cheuk, A. K. Chiang, T. L. Lee, G. C. Chang и S. Y. Ha, «Varicella and influenza vaccines may reduce morbidity in patients with blood cancers,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, № 3, 2011.
- [16] E. Ferroni и T. Jefferson, «BMJ Clinical Evidence>Influenza>Overview,» 21 10 2011. [В Интернете]. Available: <http://www.clinicalevidence.com/x/systematic-review/0911/overview.html>. [Дата обращения: 17 03 2016].
- [17] C. Simpson, N. Lone, K. Kavanagh, L. Ritchie, C. Robertson, A. Sheikh и J. McMenamin, «Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness (SIVE): an observational retrospective cohort study - exploitation of a unique community-based national-linked database to determine the effectiveness of the seasonal trivalent influenza vaccine,» *Health Services and Delivery Research*, т. 1, № 10, 2013.
- [18] J. K. Yin, M. Y. Chow, G. Khandaker и С. е. а. King, «Impacts on influenza A(H1N1)pdm09 infection from cross-protection of seasonal trivalent influenza vaccines and A(H1N1)pdm09 vaccines: systematic review and meta-analyses,» *Vaccine*, т. 30, № 21, pp. 3209-3222, 2012.
- [19] C. R. Simpson, N. Lone и J. е. а. McMenamin, «Early estimation of pandemic influenza Antiviral and Vaccine Effectiveness (EAVE): use of a unique community and laboratory national data-linked cohort study,» *Health Technology Assessment*, т. 19, № 79, 2015.
- [20] J. A. Udell, R. Zawi, D. L. Bhatt и M. е. а. Keshtkar-Jahromi, «Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis,» *JAMA*, т. 310, № 16, pp. 1711-1720, 2013.
- [21] A. N. Ng и C. K. Lai, «Effectiveness of seasonal influenza vaccination in healthcare workers: a systematic review,» *Journal of Hospital Infection*, т. 79, № 4, pp. 279-286, 2011.
- [22] C. A. DiazGranados, M. Denis и S. Plotkin, «Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials,» *Vaccine*, т. 31, № 1, pp. 49-57, 2012.
- [23] E. Negri, C. Colombo и L. е. а. Giordano, «Influenza vaccines were efficacious for the prevention of influenza. However, vaccine efficacy depends on several variables including type of vaccine and age of vaccinee, degree of matching between the circulating and vaccine strains, influenza type and m,» *Vaccine*, т. 23, № 22, pp. 2851-2861, 2005.
- [24] R. Jordan, M. Connock и E. е. а. Albon, «Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence,» *Vaccine*, т. 24, № 8, pp. 1047-1062, 2006.
- [25] J. Atashili, L. Kalilani и A. A. Adimora, «Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis,» *BMC Infectious Diseases*, т. 6, № 138, 2006.



- [26] L. Manzoli, F. Schioppa, A. Boccia и P. Villari, «The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality,» *Pediatric Infectious Disease Journal*, т. 26, № 2, pp. 97-106, 2007.
- [27] A. Anema, E. Mills, J. Montaner, J. S. Brownstein и C. Cooper, «Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis,» *HIV Medicine*, т. 9, № 1, pp. 57-61, 2008.
- [28] S. Sehatzadeh, «Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review,» *Ontario Health Technology Assessment Series*, т. 12, № 3, pp. 1-64, 2012.
- [29] «CADTH. Influenza vaccination for prevention of cross-species infection: a review of the clinical evidence,» Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa, 2012.
- [30] Manzoli, Lamberto; Salanti, Georgia; De Vito, Corrado; Boccia, Antonio; et. al., «Immunogenicity and adverse events of avian influenza A H5N1 vaccine in healthy adults: multiple-treatments meta-analysis,» *The Lancet*, т. 9, № 8, pp. 482-492, 2009.
- [31] W. E. Beyer, J. J. Nauta, A. M. Palache, K. M. Giezevan и A. D. Osterhaus, «Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis,» *Vaccine*, т. 29, № 34, pp. 5785-5792, 2011.
- [32] J. Seidman, S. Richard, C. Viboud и M. Miller, «Quantitative review of antibody response to inactivated seasonal influenza vaccines,» *Influenza and Other Respiratory Viruses*, т. 6, № 1, pp. 52-62, 2012.
- [33] J. K. Yin, G. Khandaker, H. Rashid, L. Heron, I. Ridda и R. Booy, «Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis,» *Influenza and Other Respiratory Viruses*, т. 5, № 5, pp. 299-305, 2011.
- [34] P. Wutzler, R. Hardt, M. Knuf и K. Wahle, «Targeted Vaccine Selection in Influenza Vaccination,» *Dtsch Arztebl Int*, т. 110, № 47, pp. 793-798, 2013.
- [35] J. Stassijns, K. Bollaerts, M. Baay и T. Verstraeten, «A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children.,» *Vaccine*, т. 34, № 6, pp. 714-722, 2016.
- [36] Ruiz-Aragon, J.; Molina Linde, J. M.; Yang, R.; et al., «Safety of the MF59-adjuvanted influenza vaccine: systematic review of literature,» *Vacunas*, т. 13, № 2, pp. 49-56, 2012.
- [37] J. Ruiz-Aragon, A. M. Grande Tejada, S. Marquez-Pelaez, J. M. Molina Linde и R. Yang, «Assessment of the MF59-adjuvanted pandemic influenza A/H1N1 vaccine. Systematic review of literature,» *Anales de Pediatria*, т. 79, № 4, pp. 208-217, 2013.
- [38] T. Vu, S. Farish, M. Jenkins и H. Kelly, «A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community,» *Vaccine*, т. 20, № 13-14, pp. 1831-1836, 2002.

- [39] M. T. Osterholm, N. S. Kelley, A. Sommer и E. A. Belongia, «Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis,» *Lancet*, т. 12, № 1, pp. 36-44, 2012.
- [40] L. G. Mosby, S. A. Rasmussen и D. J. Jamieson, «2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature,» *American Journal of Obstetrics&Gynecology*, т. 2005, № 1, pp. 10-18, 2011.
- [41] B. Michiels, F. Govaerts, R. Remmen, E. Vermeire и S. Coenen, «A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups,» *Vaccine*, т. 29, № 49, pp. 9159-9170, 2011.
- [42] Kuster, Stefan P.; Shah, Prakesh S.; Coleman, Brenda L. et. al., «Incidence of Influenza in Healthy Adults and Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *PLoS One*, т. 6, № 10, p. e26239, 2011.
- [43] A. Burls, R. Jordan и P. e. a. Barton, «Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable: is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation,» *Vaccine*, т. 24, № 19, pp. 4212-4221, 2006.
- [44] Mohan, A.; Chandra, S.; Agarwal, D. et. al., «Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: A systematic review,» *Respirology*, т. 15, № 3, pp. 536-542, 2010.
- [45] C. S. Ambrose, X. Wu, M. Knuf и P. Wutzler, «The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: A meta-analysis of 8 randomized controlled studies,» *Vaccine*, т. 30, № 5, pp. 886-892, 2012.
- [46] B. Luce, K. Nichol и P. e. a. Belshe, «Cost-effectiveness of live attenuated influenza vaccine versus inactivated influenza vaccine among children aged 24-59 months in the United States,» *Vaccine*, т. 26, № 23, pp. 2841-2848, 2008.
- [47] M. Baguelin, M. Jit, E. Miller и W. J. Edmunds, «Health and economic impact of the seasonal influenza vaccination programme in England,» *Vaccine*, т. 30, № 23, pp. 3459-3462, 2012.
- [48] G. Hanquet, P. Jonckheer, J. Vlayen, F. Vrijens, N. Thiry и P. Beutels, «Seasonal influenza vaccination: priority target groups – Part I. KCE Reports 162C,» Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Brussels, 2011.
- [49] P. Beutels, Y. Vandendijck, L. Willem, N. Goeyvaerts, A. Blommaert, K. Van Kerckhove, J. Bilcke, G. Hanquet, P. Neels, N. Thiry, J. Liesenborgs и N. Hens, «Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? - Part II: cost-effectiveness analysis - Synthesis. Health Technology Assessment. KCE Report 240Cs,» Belgian Health Care Knowledge Centre, Brussels, 2013.
- [50] A. Banzhoff, P. Nacci и A. Podda, «A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis,» *Gerontology*, т. 49, № 3, pp. 177-184, 2003.