

С. Амиреев

Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАКТОГЕННОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ВЗРОСЛЫХ ЛИЦ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ ГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН - «ГРИППОЛ®ПЛЮС» И «ИНФЛЮВАК» В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Статья посвящена сравнительному эпидемиологическому исследованию по изучению клинического применения реактогенности и заболеваемости гриппом у взрослых лиц привитых в один эпидемический сезон двумя вакцинами разных производителей – «Гриппол®плюс» (Россия) и «Инфлювак» (Нидерланды). В составе указанных вакцин содержались антигены три актуальных эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А(Н1N1), А(Н3N2) и В. Эти препараты являются инактивированными субъединичными. Вакцина «Гриппол®плюс» имеет в составе инновационный иммуoadъювант «Полиоксидоний», способный дополнительно выступать как иммуномодулятор, обеспечивающий не только более эффективную защиту от гриппа, но и от других ОРВИ. Показано отсутствие статистически значимых различий реактогенности сравниваемых вакцин по общим и местным реакциям, за исключением более частого развития болезненности в месте инъекции на 2 и 3 дни после прививки вакцинной «Инфлювак» по сравнению с «Гриппол®плюс». Заболеваемость по истечении 6 месяцев после прививки в сравниваемых группах также были статистически не значимыми. Вакцину «Гриппол®плюс» можно рекомендовать как препарат выбора в рутинной практике иммунизации в Республике Казахстан, поскольку включенный в состав Полиоксидоний обладает антиинфекционной, противоопухолевой и детоксицирующей активностью. Аналогов такого адъюванта в мире не существует.

Ключевые слова: реактогенность, заболеваемость, прививки, иммуoadъювант полиаксидоний, субъединичные полимер-субъединичные вакцины.

Грипп – чрезвычайно заразное массовые и наиболее динамичное острое вирусное заболевание. По данным ВОЗ в мире ежегодно заражаются приблизительно 1,2 млрд человек с риском серьезного течения инфекционного процесса, в том числе 350 млн пожилых людей старше 65 лет, 140 млн младенцев и 700 млн детей и взрослых с хроническими проблемами со здоровьем, а также 24 млн работников системы здравоохранения, имеющие тесный контакт заболевшими гриппом или ОРВИ пациентами во время сезонных эпидемий [1].

Необходимость борьбы с гриппом с помощью вакцинации обусловлена серьезной медицинской значимостью, прежде всего, для предупреждения тяжелых форм осложнений в виде поражения органов дыхания, проявляющихся ярко выраженным нейтротоксикозом с гипертермическим и менингоэнцефалитическим синдромами, некротическим геморрагическим диатезом, вплоть до возникновения геморрагического отека легких, приводящих к летальному исходу [2, 4].

Также следует отметить и существующую социальную и экономическую значимость этой инфекции. По данным экспертов ВОЗ при ежегодных сезонных эпидемиях гриппа заболевают 5-10% взрослых и 20-30% детей (чаще младенческого возраста), ежегодная смертность от его осложненной формы составляет от 250 тысячи до 500 тысячи человек и приносит огромный экономический ущерб, составляющий 1-6 млрд долларов США на 100 тысяч населения. Так, в США ущерб от ежегодных эпидемии гриппа составляет 10-15 млрд долларов; по расчетом ВОЗ в России даже при минимальных затратах (1 млн долларов США на 100 тысяч населения) ежегодный ущерб составляет около 1,5 млрд долларов США. Указанные выше медицинские проблемы и социальные и экономические потери этой инфекции могут многократно возрастать при переходе сезонных эпидемий в пандемию (обычно несколько раз в столетие), которая присуща только вирусу гриппа серотипа А [4].

Необходимо напомнить, что причины ежегодных эпидемии гриппа – быстрые и частые изменения антигенной специфичности гемагглютинаина (Н) и нейраминидазы (N) и появление новых антигенных вариантов, «ускользающих» от антител, образовавшихся к предыдущему штамму вируса (дрейф). В то же время механизм возникновения вирусов, вызывающих пандемии происходит иначе. Они возникают в результате реассортации сегментов генов двух различных подтипов вирусов серотипа А гриппа, в результате чего появляются совершенно новый реассортант, содержащих сегменты генов, кодирующих гемагглютинаина и нейраминидазы другого подтипа вируса. Зарождение нового подтипа вируса гриппа с новыми наружными белками (Н и N) одновременно и/или только гемагглютинаина, легко распространяется и вызывает заболевание у огромного числа людей и, как следствие, высокую смертность, так как у заразившихся новым штаммом людей не успевает формироваться иммунитет, а производители также своевременно не могут создавать профилактические вакцины [4]. Еще один важный момент – невозможность прогнозировать появления пандемических штаммов, в отличие от эпидемических штаммов. Последних можно ежегодно отслеживать в базовых референтных вирусологических центрах, созданных ВОЗ и расположенных во всех континентах. Вакцинные препараты на эпидемические штаммы создаются от актуальных в данный момент эпидемических штаммов гриппа.

Вышеприведенные данные о причинах возникновения эпидемических особенно пандемических штаммов гриппа, несвоевременности и опоздания по созданию профилактических вакцин от пандемических вирусов для защиты людей – это самые часто задаваемые вопросы со стороны большинства населения. Суть этих вопросов звучит примерно так: «Я прививалась от гриппа, но почему тогда заболел гриппом» или «Вакцина против гриппа не эффективна, поэтому люди часто повторно заболевают гриппом» и т.д. [3,4]. К сожалению, не все практические врачи ПМСП могут ответить на подобные и другие вопросы простых обывателей. Отметим, что в возникновении таких ситуаций играют роль самые разнообразные причины, в частности, идентичность клинических проявлений гриппа и ОРВИ, поэтому люди зачастую путают обычный ОРВИ с гриппом; несвоевременность ежегодной вакцинации против сезонного гриппа, так как вирусу гриппа свойственна частые изменения антигенной структуры и сроки начала защитного иммунитета формируется только через 7-14 дней с момента заражения циркулирующим в данный момент возбудителя; состоянием коллективного иммунитета; уровнем высокой заболеваемости детей и именно они считаются основными распространителями гриппозной инфекции [3].

В Казахстане ежегодно вакцинируются более 400 тысяч человек за счет средств работодателей и личных средств населения. Вакцинация проводится в прививочных кабинетах поликлиник по месту жительства и в частных центрах вакцинации, имеющих соответствующие сертификаты для проведения подобной процедуры и прошедшие специальные курсы обучения по вакцинации, включая оказания квалифицированной медицинской помощи при возникновении нежелательных проявлений после прививки.

В данной статье рассматривается сравнительная оценка двух инактивированных гриппозных вакцин, из 5-ти зарегистрированных и разрешенных применению в Казахстане для ежегодной плановой вакцинации против гриппа – инактивированной субъединичной (Инфлювак) вакциной и полимер-субъединичной вакциной («Гриппол®плюс») при проведении рутинной иммунизации взрослого населения в одном эпидемическом сезоне (2015-2016 гг.).

Цель исследования: оценить опыт клинического применения вакцины «Гриппол®плюс» в сравнении с «Инфлювак» в течение одного эпидемического сезона в рамках ежегодной вакцинации широко контингента лиц от гриппа в Республике Казахстана.

Задачи исследования:

- оценка местных и системных реакций после прививки инактивированными противогриппозными вакцинами «Гриппол®плюс» и «Инфлювак»;

- сравнительная оценка заболеваемости в течение 5-6 месяцев после вакцинации «Гриппол®плюс» и «Инфлювак».

Исследование проведено в трех клинических базах Казахстана, осуществляющих рутинную вакцинацию взрослых лиц (медицинский центр «САНА» и два клинические центры вакцинации ТОО «Фермаком»), с соблюдением всех необходимых требований, включая этических принципов Хельсинской декларации и Кодекса Республики Казахстан, «О здоровье народа и здравоохранения» от 18.09.2009 г. Вакцинация была проведена после письменного информированного согласия прививаемых, учтены противопоказания по применению изучаемых вакцин; в указанных выше клинических центрах имелись набор противошоковых средств и инструкций по их применению.

Всего в данном исследовательском проекте участвовали 1000 человек от 18 до 87 лет, которым в эпидемический сезон гриппа 2015/2016 гг были однократно введены испытываемые вакцины по 500 пациентов в каждой группе. Для оценки обычных и местных реакций на введение указанных гриппозных вакцин, заведена идентификационная регистрационная карта (ИРК) с закодированным номером в целях защиты личности пациента, который и использовался в документах исследования и проверялись на полноту и приемлемости в последующих анализах результатов.

Статический анализ данных проводился следующими методами: параметрические и непараметрические тесты, дисперсионный анализ, средние значения, стандартное отклонение, медиана, минимальные и максимальные значения, анализ различий с помощью t критерия Стьюдента или критерия Уилкоксона при параметрическом распределении данных, демографические данные с использованием таблиц частот, точного теста Фишера, критерия X² Пирсона, для описания категориальных данных – проценты или доли. Статистический анализ был выполнен с помощью специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Оценка реактогенности прививаемых вакцин изучалась в течение 5 дней после введения на основании измерения температуры тела и оценки общих и местных проявлений на вакцину на протяжении всего периода наблюдения. Среди общих симптомов наиболее часто встречались недомогание (7,2% и 5,4%) и насморк (3,6% и 3,2%) в группах «Гриппол®плюс» и «Инфлювак». Реже всего у участников исследования выявлены миалгии/артралгии (0,4% и 1,0%) соответственно. Отметим, что статических различий между группами обнаружено не было. Среди местных реакций боль в месте инъекции наблюдались чаще всего и была выявлена у 2,8% участников в группе «Гриппол®плюс» и у 6,6% в группе «Инфлювак». Покраснение встречалась у 1,0% участников в обеих группах, зуд наблюдался у 0,4% и 0,2% участников соответственно в сравниваемых группах. Необходимо подчеркнуть, что увеличение регионарных лимфатических узлов не было зарегистрировано ни у одного из обследуемого в обеих группах. Припухлости/инфильтрата не обнаружено ни у одного из участников в группе «Гриппол®плюс», тогда как в группе «Инфлювак» данная реакция была выявлена у 0,8% участников исследования. Однако в сравниваемых группах участников статистически значимых различий выявлено не было.

Средние значения температуры тела вакцинируемых оставались в пределах 36,5-36,6°C на протяжении 5 дней, максимальные значения достигли 37,8°C в группе «Гриппол®плюс» в день введения вакцины и 38,0°C в группе «Инфлювак» во второй день. Различия статистически значимы при $p < 0,05$. Динамика изменения температуры тела относительно исходного уровня была статистически значимой, кроме точки оценка «день 5» в группе «Инфлювак».

Таблица 1 - Температура тела: анализ различий в каждой точке исследования по сравнению с исходным значением (Критерии Уилкоксона)

Группа		1 день - 0 день	2 день - 0 день	3 день - 0 день	4 день - 0 день	5 день - 0 день
Гриппол плюс	Z*	-8,236	-3,217	-5,144	-3,240	-2,414
	Значение p**	< 0,001	0,001	< 0,001	0,001	0,016
Инфлювак	Z*	-9,197	-3,175	-3,199	-3,102	-1,297
	Значение p**	< 0,001	0,001	0,001	0,002	0,195

*Z - стандартизованное значение критерия Уилкоксона

**p - оценка значимости критерия Уилкоксона

Наиболее часто недомогание развивалось в 1, 2 и 3 дни после вакцинации. В день 1 частота развития недомогания составила 3,4% в группе «Гриппол®плюс» и 2,2% в группе «Инфлювак», в день 2 – 4,0% и 3,2% соответственно, в день 3 – 3,6% и 2,6%, соответственно (см. рисунок 1). Доля участников исследования с недомоганием статистически значима не различались между группами во все оцениваемые дни.

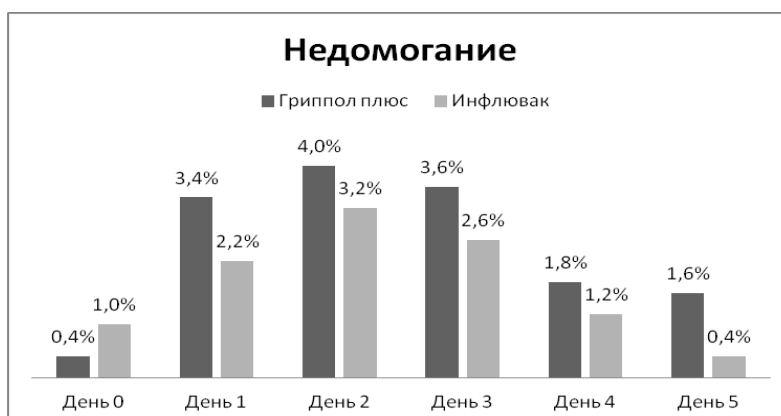


Рисунок 1 - Частота развития недомогания в течение 5 дней после вакцинации

Головная боль наиболее часто развивалась на 2 день (0,8% в обеих группах) и на 3 день после вакцинации (1,2% в группе «Гриппол®плюс» и 0,4% в группе «Инфлювак» (рисунок 2). Однако статистически значимо не различались между группами во все оцениваемые дни.

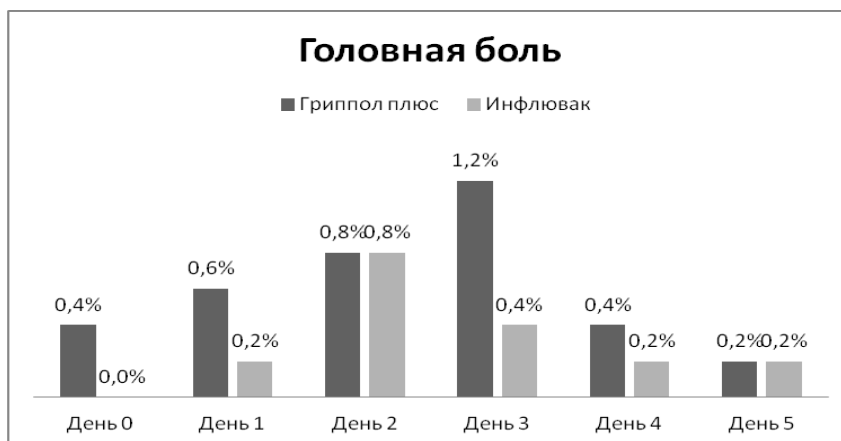


Рисунок 2 - Частота развития головной боли в течение 5 дней после вакцинации

Насморк наиболее часто развивался на 2, 3 и 4 дни после вакцинации. В день 2 насморк отмечался у 0,6 % участников в группе «Гриппол®плюс» и 1,8 участников в группе «Инфлювак», в день 3 у 2,0% участников в обеих группах, в день - 4- у 1,4 в группе «Гриппол®плюс» и 1,0 в группе «Инфлювак» (рисунок 3). Статистический анализ показал отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами во все оцениваемые дни.

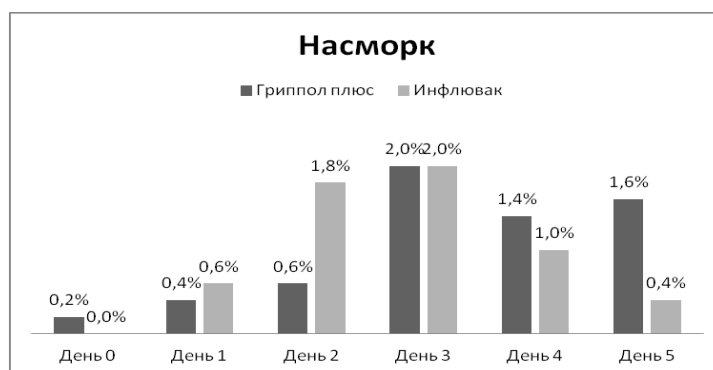


Рисунок 3 - Частота развития насморка в течение 5 дней после вакцинации

Кашель развивался чаще всего на 2,3,4 и 5 день после вакцинации. На 2 день после вакцинации данный симптом отмечался у 0,2% участников в группе «Гриппол®плюс» и у 1,2% участников в группе «Инфлювак», на 3 день - у 0,4% и 1,2% участников соответственно, на 4 день - у 1,0% участников в обеих группах, на 5 день - у 1,0% участников в группе «Гриппол®плюс» и группе «Инфлювак» у 0,2% (рисунок 4)

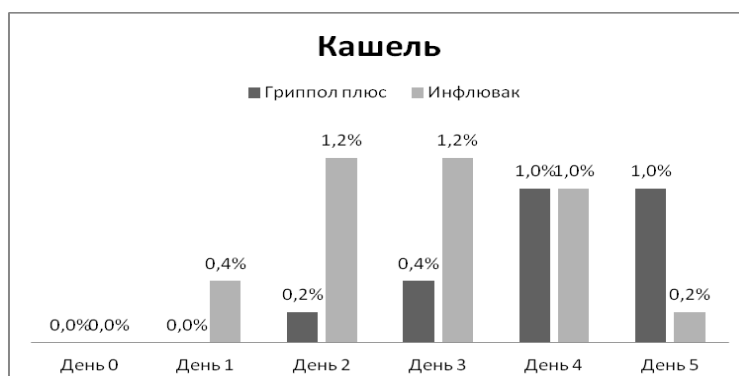


Рисунок 4 - Частота развития кашля в течение 5 дней после вакцинации

В 1 день отмечена у 0,2% и 0,4% в группе участников «Гриппол®плюс» и «Инфлювак» соответственно. Однако этот симптом наиболее часто наблюдалась на 2 день (0,6% участников в обеих группах) и на 3 день после вакцинации 0,4 и 0,6 соответственно в сравниваемых группах (рисунок 5). На 4 и 5 дни данный симптом выявлялся с одинаковой частотой (0,4% и 0,2%) соответственно в указанные сроки наблюдения. Они статистически значимо не различались между группами во все оцениваемые дни.

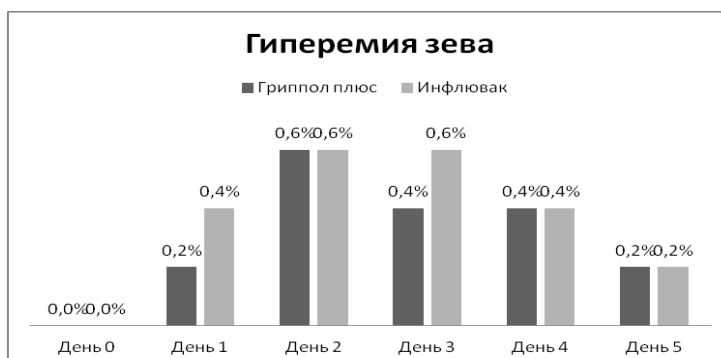


Рисунок 5 - Частота развития гиперемии зева в течение 5 дней после вакцинации

Миалгия и/или артралгия отмечалась не часто (от 1 до 3 участников) и также статистически значимо не различалась между группами во все оцениваемые дни (рисунок 6).

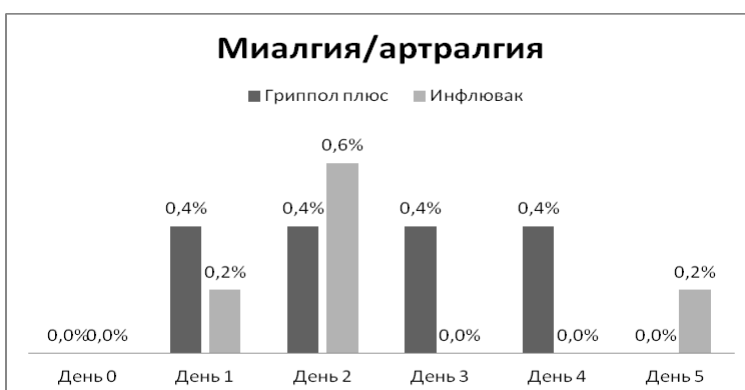


Рисунок 6 - Частота развития миалгии и/или артралгии в течение 5 дней после вакцинации

Боль в месте инъекции наиболее часто наблюдалась в 1, 2 и 3 день после вакцинации. В день 1 отмечалась у 2,6% и 3,4%, в день 2 – у 2,6% и 6,0%, ($p=0,008$) в день 3 – у 0,8% и 2,8% ($p=0,08$) участников в группах «Гриппол®плюс» и «Инфлювак», соответственно (рисунок 7). Эти данные статистически значимо ниже в группе «Гриппол®плюс», чем в группе «Инфлювак».

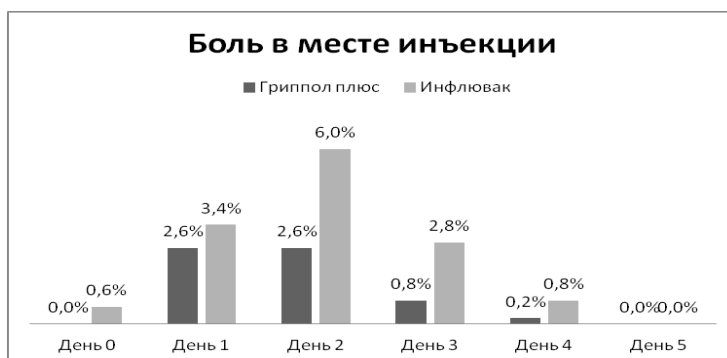


Рисунок 7 - Частота развития боли в месте инъекции в течение 5 дней после вакцинации

Покраснение в месте инъекции наиболее часто развивалось в первые три дня после прививки в пределах от 0,2% и 0,4% в день вакцинации, а в последующие два дня - 0,0-0,8% в сравниваемых группах, соответственно (Рисунок 8). Эти данные статистически значимо не различались между группами во все оцениваемые дни.

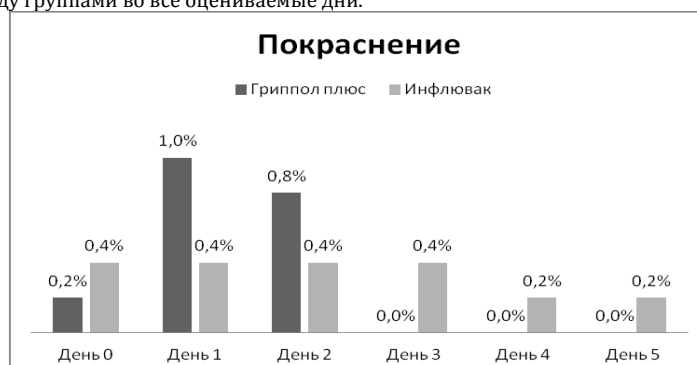


Рисунок 8 - Частота развития покраснения в месте инъекции в течение 5 дней после вакцинации

Припухлость/инфильтрат в группе «Гриппол®плюс» не наблюдалось в месте инъекции, а в группе «Инфлювак» такие проявления отмечались у 2 участников (0,4%) в день вакцинации (день 0) и день 1- у 3 участников (0,6%), в день 3 - и у 1 участника (0,2%) в дни 3 и 4 (рисунок 9). Доля участников исследования в сравниваемых группах во все дни статистически значимо не различалась.

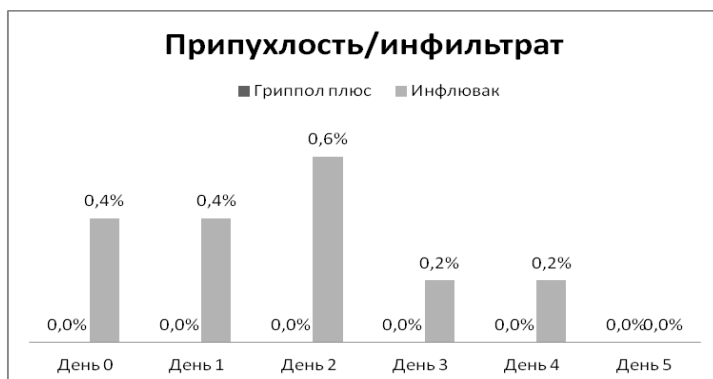


Рисунок 9 - Частота развития припухлости/инфильтрата в месте инъекции в течение 5 дней после вакцинации

Зуд в месте инъекции отмечался в группе «Гриппол®плюс» у 1 участника (0,2%) в день 1 и день 2 и у 2 участников (0,4%) в день 3. В группе «Инфлювак» данный симптом отмечался у 1 человека (0,2%) в день 5 (рисунок 10). Эти данные между группами статистически значимо не различались между группами во все оцениваемые дни (рисунок 10).

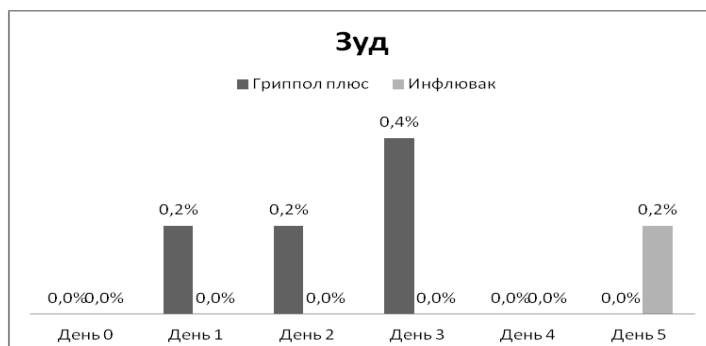


Рисунок 10 - Частота развития зуда в месте инъекции в течение 5 дней после вакцинации

Увеличение регионарных лимфоузлов ни у кого из участников исследования не наблюдалось в течение 5 дней после прививки.

Общее заключение.

Оценка инфекционной заболеваемости за 6-месячный период после вакцинации показала, что ОРВИ или другие инфекции дыхательных путей развивались у 18,8% (94) участников, получивших вакцину «Гриппол®плюс», и у 17,2% (86) участников, получивших вакцину «Инфлювак» (различия не были статистически значимыми, $p = 0,520$).

При оценке реактогенности сравниваемых двух вакцин за время исследования среди общих симптомов у участников исследования наиболее часто встречалось недомогание (7,2% и 5,4% в группах «Гриппол®плюс» и «Инфлювак») соответственно. Реже всего были выявлены миалгии/артралгии у 0,4% и 1,0% в сравниваемых группах соответственно. Статистических различий между группами ни по одной из общих реакции выявлено не было.

Среди системных реакций на вакцину наиболее часто наблюдалось недомогание, в первые три дня после прививки (4,0% и 3,2% в группах соответственно). Другие системные реакции включали головную боль с частотой в группах сравнения 1,2% и 0,8% соответственно, насморк (до 2,0% в обеих группах), кашель (от 1,0% до 1,2% в группе сравнения, соответственно), а также отдельные случаи гиперемии зева и миалгии/артралгии. Частота развития системных реакций между группами не различалась ($p > 0,05$).

Что касается исследования с местными проявлениями – наличие боли в месте инъекций значимо различалось между группами ($p=0,004$). Этот симптом встречался с частотой у 2,8% и у 6,6% участников в группах «Гриппол®плюс» и «Инфлювак» соответственно. Среди всех местных проявлений боль в месте инъекций являлась наиболее частой. Стоит отметить отсутствие увеличения регионарных лимфатических узлов ни у одного из участников исследования. Припухлость/инфильтрат не были зафиксированы в группе «Гриппол®плюс», хотя в группе «Инфлювак» данная реакция выявлена у 0,8% участников (эти данные статистически не были значимы).

Наиболее часто местные реакции на вакцину наиболее часто проявлялись в виде болезненности в месте инъекции, которая преимущественно отмечалась в первые три дня после вакцинации. При этом в день 2 ($p = 0,008$) и день 3 ($p = 0,018$) различия между группами были статистически значимыми. Другие местные реакции включали в себя покраснение, припухлость/инфильтрат и зуд. Такие проявления между сравниваемыми группами статистически значимыми не были. Увеличения регионарных лимфоузлов не наблюдалось в обеих группах.

Результаты данного эпидемиологического исследования перекликаются с данными по безопасности, полученными в клинических исследованиях.

Выводы.

1. Реактогенность изученных вакцин проявлялась в виде системных (недомогание, головная боль, повышенная температура тела) и местных реакций. Последние представляли собой боль и покраснение в месте инъекции, реже – припухлость/инфильтрат и зуд. Наиболее часто встречающимися общими реакциями были недомогание и насморк.

2. Среди местных проявлений боль в месте инъекции была зафиксирована наиболее часто. Стоит отметить, что частота развития болезненности в месте инъекции на 2 и 3 дни после вакцинации у лиц, получивших «Гриппол®плюс», была статистически значимо ниже, чем у лиц, получивших «Инфлювак». По остальным, как общим, так и местным реакциям статистических различий выявлено не было.

3. Инфекционная заболеваемость в течение 6 месяцев после вакцинации статистически значимо не различалась между группами и составила 18,8% среди участников, получивших вакцину «Гриппол®плюс», и 17,2% среди участников, получивших вакцину «Инфлювак».
4. Результаты проведенного исследования позволили оценить опыт клинического применения вакцин «Гриппол®плюс» и «Инфлювак» у широкого контингента взрослого населения в рамках вакцинации от гриппа в эпидсезон 2015/2016 в Республике Казахстан.
5. Учитывая равноценность сравниваемых вакцин по всем изучаемым параметрам реактогенности и заболеваемости в целом для рутинной практики иммунизации необходимо применять вакцину «Гриппол®плюс» с инновационным иммуoadъювантом «Полиоксидоний» – как препарата выбора из числа зарегистрированных и рекомендованных в Республике Казахстан. Полиоксидоний имеет сходство с биополимером (белком), имеет широкий спектр действий – стимулирует как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, обладает противоопухолевым, антиинфекционным, антиоксидантным свойствами и не имеет в мире аналогов как по структуре, так и разноплановым полезным действиям на организм прививаемого человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ю.В. Лобзин Вакцинопрофилактика. Лекции для практических врачей. – СПб.: 2012. – 285 с.
- 2 Шамшева О.В, Учайкин В.Ф, Медуницын В.М. Клиническая вакцинология. – М.: ГЭТАР-Медиа, 2016. – 576 с.
- 3 Амиреев С., Жаикбаев Н.Ж., Муминов Т.А. Қолданыстағы иммунизация. Ұлттық нұсқаулық. - Алматы: 2017. – 637 б.
- 4 Гендон Ю.З. Гриппозные вакцины. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. – М.: ГЭТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
- 5 Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С. Баранов Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы. Руководство для врачей. – М.: 2016. – 204 с.
6. Beutler В.А. TLRs and innate immunity // Blood. — 2009. — Vol. 113. — P. 1399–1407.
- 7 Rou X.E., Yersin A. Contribution à l'étude de la diphtérie // Ann. Inst. Pasteur. – Paris: 1888. — Vol. 2. — P. 629–661.

С. Әміреев

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ГРИПКЕ ҚАРСЫ «ГРИППОЛ®ПЛЮС» ЖӘНЕ «ИНФЛЮВАК» ВАКЦИНАЛАРДЫ ЕРЕСЕКТЕРГЕ ҚОЛДАНҒАННАН КЕЙІНГІ РЕАКТОГЕНДІЛІГІ МЕН ГРИППЕН СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚТЫ САЛЫСТЫРМАЛЫ РЕТРОСПЕКТИВТІК ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Түйін: Мақалада «Гриппол®плюс» (Ресей), «Инфлювак» (Нидерланды) вакциналарды бір эпидемиялық маусымда ересектерге қолданғаннан кейінгі препараттардың реактогенділігі мен гриппен сырқаттанушылықтың салыстырмалы сипаттамасы баяндалған. Реактогенділік және сырқаттанушылық қасиеттері бойынша салыстырылған вакциналардың қасиеттерінде айырмашылық тек вакцина енгізген жерден аурушаңдықтың 2,3 күндері «Инфлювакты» қабылдағандарда көбірек болғаны статистикалық дәлелденген.

Түйінді сөздер: реактогендік, аурушаңдық, адъювант, вакцина.

S. Amireyev

RESULTS OF COMPARATIVE RETROSPECTIVE EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES OF REACTOGENICITY AND MORBIDITY AMONG ADULTS AFTER USE OF TWO VACCINES AGAINST FLU - "GRIPPOL@ PLUS" AND "INFLUVAK" IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: The article is devoted of comparative epidemiological study on the clinical research of reactogenicity and the incidence of influenza among adults vaccinated in one epidemic season with two vaccines of different manufacturers – “Grippol@plus” (Russia) and “Influvac” (Netherlands). According to the study parameters of reactogenicity and incidence of compared vaccines, the statistical difference was revealed only one, pain on the injection site (for 2-3 days local pain was more in a group who vaccinated with vaccine Influvac).

Keywords: reactogenicity, incidence, adjuvant, vaccine.