

**ОЦЕНКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГРИППОЗНОЙ
ВАКЦИНЫ УЛЬТРИКС® У ПЕРСОНАЛА КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО
ПРЕДПРИЯТИЯ**

В.Б. Василюк¹, А.А. Тюрина¹, М.В. Фарапонова¹, К.А. Захаров¹, А.Б. Верведа¹, А.А.
Глазкова², Н.А. Полежаева³

¹Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-
безопасность», 196143, г. Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, 65. Тел. (812) 325-03-05,
e-mail: nic@ecosafety.ru

²Общество с ограниченной ответственностью «ФОРТ», 127254, г. Москва, ул.
Добролюбова, 3, стр. 1, оф. 103, glazkova@fort-bt.ru

³Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии им Г.Н. Габричевского», 125212, г. Москва,
улица адмирала Макарова, 10, natashapolezh@yandex.ru

Резюме

Проведена оценка профилактической эффективности гриппозной вакцины Ультрикс® у персонала предприятия, подвергающегося воздействию вредных и опасных факторов производственной среды. Показано, что риск заболеть ОРВИ и гриппом лиц, прошедших вакцинацию, был в 2,8 раз меньше, чем у лиц, не получавших вакцинопрофилактику. Фармакоэкономический анализ позволил обосновать экономическую целесообразность применения препарата Ультрикс® в качестве средства неспецифической профилактики заболеваемости ОРВИ на крупных промышленных предприятиях.

Ключевые слова: гриппозная вакцина, эффективность, персонал, промышленное предприятие, вредные и опасные факторы.

**ASSESSMENT OF ULTRIX® INFLUENZA VACCINE PREVENTIVE EFFICACY IN
THE STAFF OF A LARGE INDUSTRIAL ENTERPRISE**

V.B. Vasilyuk¹, A.A. Tyurina¹, M.V. Faraponova¹, K.A. Zakharov¹, A.B. Verveda¹, A.A. Glazkova², N.A. Polezhaeva³

¹Limited Liability Company «Research Center Eco-Safety», 196143, St. Petersburg, Yuriy Gagarin Avenue, 65, Tel. (812) 325-03-05, e-mail: nic@ecosafety.ru

²Limited Liability Company « FORT», 127254, Moscow, Dobrolyubova Street, 3, p. 1, of. 103

³Federal budgetary institution of science «Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after GN Gabrichevsky», 125212, Moscow, Admiral Makarov Street,

10

Abstract

The study was presented as an analysis of the prophylactic efficacy of a single application of Ultrix® in a dose of 0.5 ml in the case-control type among people employed at a large industrial enterprise in St. Petersburg with a staff of 2,445 people. It was found that the number of patients with ARVI in the main group (employees who received Ultrix®) was 84.7 per 1000 people and was statistically significantly lower ($p = 0.0008$) than among the unvaccinated subjects - 206.3 per 1000 people. It was shown that the risk of contracting ARVI and influenza in vaccinated people was 2.8 times less than in those who did not receive vaccine prophylaxis. An analysis of the pharmacoeconomic parameters of the enterprise showed that the losses before the Ultrix® vaccine amounted to 8596.1 thousand rubles, wherein the financial loss after the use of the Ultrix® vaccine amounted to 5587.5 thousand rubles. The results of the studies testify to the high prophylactic efficacy of Ultrix® influenza vaccine in personnel exposed to harmful and dangerous factors of the production environment. Pharmacoeconomic analysis made it possible to justify the economic feasibility of the use of Ultrix® as a means of nonspecific prevention of ARVI morbidity in large industrial enterprises.

Key words: influenza vaccine, efficacy, personnel, industrial enterprise, harmful and dangerous factors.

Введение

Ежегодная стабильно высокая заболеваемость ОРВИ и гриппом является серьезной проблемой современного здравоохранения и приводит к ощутимым экономическим потерям [1]. В отдельных профессиональных группах риск заболеваемости ОРВИ и гриппом особенно высок. Это связано с крайне высокой контагиозностью вируса и воздействием вредных и опасных факторов производственной среды, оказывающих негативное воздействие на состояние здоровья персонала предприятий. Несмотря на проведенные исследования, доказывающие эффективность вакцинопрофилактики [2], работодатели уделяют не достаточное внимание профилактике гриппа среди своих работников, что приводит к увеличению заболеваемости с временной утратой трудоспособности и удлинению сроков временной нетрудоспособности. В докладе Роспотребнадзора «Об эпидемиологической ситуации по гриппу и ОРВИ и мероприятиях по обеспечению готовности субъектов Российской Федерации к предстоящему эпидсезону» экономический ущерб, связанный с заболеваемостью гриппом, в 2015 году составил 1 250 582,2 тыс. руб. [3].

Одним из наиболее эффективных методов борьбы с заболеваемостью гриппом является вакцинопрофилактика. Зарубежный и отечественный опыт проведения вакцинации в отношении вируса гриппа демонстрирует положительный эпидемиологический эффект [1,4,5]. Вакцинопрофилактика [аттенуированными вакцинами](#) имеет ограничения связанные с реактогенностью и возможностью развития гриппа у ослабленного контингента пациентов [6]. К такому контингенту можно отнести сотрудников предприятий, подвергающихся воздействию вредных и опасных факторов производственной среды. В связи с этим в настоящее время активно внедряются вакцины IV поколения, которые, в отличие от живой ослабленной вакцины, стимулируют не только гуморальный иммунный ответ, но и клеточный, поскольку виросома полностью повторяет структуру вирусной частицы [7]. К наиболее высокотехнологичным вакцинным препаратам IV поколения относится отечественная виросомальная вакцина Ультрикс®.

Вакцина Ультрикс® отличается низкой реактогенностью, высокой иммуногенностью и формирует стойкий иммунитет. При производстве вакцины Ультрикс® выполняется разрушение вирионов вируса гриппа детергентом β -октилгликозидом с последующей самосборкой виросом [8]. Вакцина Ультрикс® не приводит к повышению уровня иммуноглобулина (Ig) E, благодаря чему ее можно применять у пациентов страдающим аллергическими заболеваниями.

Препарат Ультрикс® зарегистрирован в РФ и активно применяется в клинической практике. Однако, исследования по изучению профилактической и

фармакоэкономической эффективности препарата в условиях его применения на крупном промышленном предприятии, сотрудники которого подвергаются воздействию вредных и опасных факторов производственной среды, ранее не проводились. В связи с вышеизложенным была определены цель и задачи данного исследования:

Цель исследования – оценка профилактической эффективности гриппозной вакцины Ультрикс® у персонала крупного промышленного предприятия, подвергающегося воздействию вредных и опасных факторов производственной среды.

Задачи исследования:

- произвести сравнительную оценку уровня заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и длительности временной утраты трудоспособности у персонала крупного промышленного предприятия с различной интенсивностью воздействия вредных и опасных факторов производственной среды;
- исследовать эффективность профилактического применения гриппозной инактивированной расщепленной вакцины Ультрикс® у персонала предприятия, подвергающегося воздействию вредных и опасных факторов производственной среды, посредством оценки показателей заболеваемости ОРВИ и длительности утраты трудоспособности;
- оценить фармакоэкономический эффект применения гриппозной вакциной Ультрикс® на крупном промышленном предприятии.

Материалы и методы

Исследование представляло собой анализ профилактической эффективности однократного применения препарата Ультрикс® по типу случай-контроль среди лиц, занятых на крупном промышленном предприятии г. Санкт-Петербурга с численностью персонала 2445 человек. В исследование не включались лица, ранее получившие специфическую или неспецифическую профилактику гриппа (вакцинация против гриппа, применение других иммуностропных препаратов и т.д.).

В период ретроспективного наблюдения из 1000 случайно отобранных сотрудников предприятия были сформированы две группы наблюдения - основная (ОГ) и контрольная (КГ). В основную группу вошли сотрудники предприятия, которым был введен препарат Ультрикс®. Контрольную группу составили лица, не прошедшие вакцинацию. Период наблюдения - с 7 ноября 2014 по 24 апреля 2015 года включительно. Был проведен анализ профилактической эффективности гриппозной вакцины Ультрикс® при однократном введении одной дозы препарата (0,5 мл) с оценкой количества заболевших ОРВИ лиц (на 1000 человек) и расчетом индекса эффективности (ИЭ) и коэффициента эффективности (КЭ) по следующим формулам:

$$\text{ИЭ} = b/a \quad (1)$$

и

$$\text{КЭ} = 100*(b-a) / b (\%) \quad (2)$$

где ИЭ - индекс эффективности, КЭ - коэффициент эффективности, а - заболеваемость среди вакцинированных, b - заболеваемость среди невакцинированных.

Поскольку этиологическая верификация ОРВИ и гриппа не проводилась, то всем пациентам, имевшим респираторные симптомы, устанавливался диагноз «Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная», что соответствует коду Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) - J06.9. Именно по этой нозологической форме производилась оценка профилактической эффективности вакцины Ультрикс®.

С целью количественной оценки связи случаев предотвращения заболевания ОРВИ при применении препарата Ультрикс® был проведен расчет показателя отношение шансов (OR).

Дополнительно в рамках исследования также оценивался фармакоэкономический эффект применения препарата Ультрикс® с профилактической целью, для чего был применен анализ затрат и результатов (CBA – cost-benefit analysis).

Все этапы исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены независимым Комитетом по этике ФармНадзор.

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Для оценки центральной тенденции количественных признаков рассчитывали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (σ), медиану (Me) и интреквартильный размах (ИКР). Качественные признаки представляли в виде абсолютного количества (абс, ед.) и относительной частоты (%). Для анализа типа распределения оценивали близость распределения изучаемых признаков к нормальному. Для определения нормальности использовался критерий Шапиро-Уилка (W). Если W статистика была значима ($p < 0,05$), то гипотеза о нормальном распределении значений переменной отвергалась. Для сравнения данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения данных, не подчинявшихся нормальному закону

распределения, рассчитывали критерий Манн-Уитни (U) и χ^2 . Различия считали достоверными при p меньше 0,05.

Результаты и обсуждение

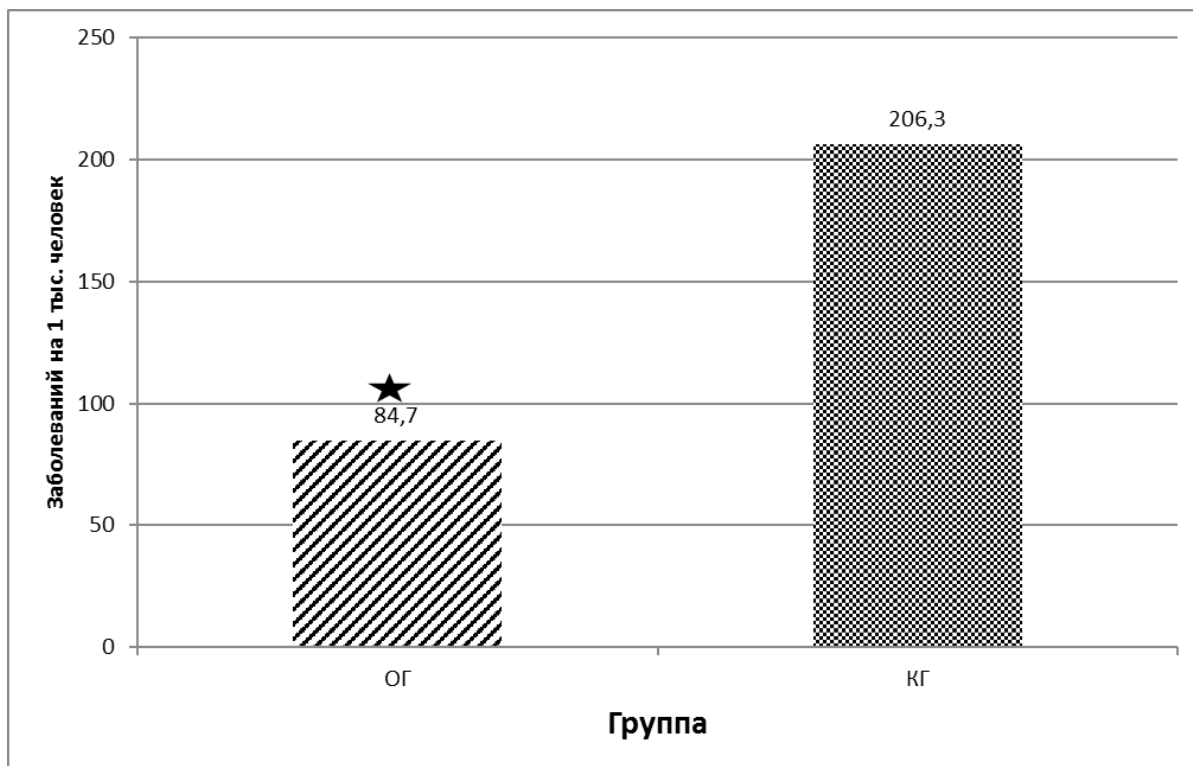
В таблице 1 представлены данные о количественном составе основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп. Средний возраст персонала предприятия составлял для КГ и ОГ - $29,5 \pm 7,3$ и $33,2 \pm 8,4$ лет соответственно, из них для мужского персонала - $29,2 \pm 6,9$ и $32,8 \pm 8,6$ лет, для женщин - $31,1 \pm 8,9$ и $35,6 \pm 7,2$ лет. Женский персонал был в среднем на 3 года старше работников мужского пола. По гендерному признаку обе исследуемые группы были сопоставимы, в связи с чем дальнейшая статистическая оценка результатов проводилась без учета гендерной принадлежности.

Таблица 1

Численность исследуемых групп персонала предприятия с учетом гендерной принадлежности (N=1000)

Пол	Количество персонала, чел., (доля от общего количества обследуемых в группе, %) по группам	
	ОГ	КГ
Мужской	100(84,7)	73 1 (82,9)
Женский	18 (15,3)	15 1 (17,1)
Оба пола	118 (100,0)	88 2 (100,0)

Анализ заболеваемости ОРВИ работников предприятия за период наблюдения показал (рисунок 1), что количество заболевших ОРВИ лиц в ОГ равнялось 84,7 на 1000 человек и было статистически значимо ниже ($p=0,0008$), чем среди непривитых лиц - 206,3 на 1000 человек. Для оценки значимости различий использовали метод сравнения двух пропорций (долей) из пакета прикладных программ STATISTICA 10.0.



- различия достоверны по сравнению с КГ ($p < 0,01$)

Рисунок 1 – Заболеваемость, на 1000 человек, работников предприятия, вакцинированных препаратом Ультрикс® (ОГ) и не прошедших вакцинацию (КГ)

На втором этапе исследования была проведена оценка эффективности гриппозной вакцины Ультрикс® в подгруппах персонала с различной интенсивностью воздействия вредных и опасных факторов производственной среды (таблица 2). В связи с этим, каждая исследуемая группа была разделена на две профессиональные подгруппы – административное подразделение (АПГ) и производственное подразделение (ППГ). Вредным фактором для работников АПГ являлось электромагнитное поле широкополосного спектра частот от персональных ЭВМ. Работники ППГ подвергаются воздействию вредных химических факторов (сварочные аэрозоли, аэрозоли металлов, цинк, неорганические соединения азота, альдегиды, спирты алифатические, ароматические и их производные, углерода оксид, углеводороды, альдегиды алифатические и ароматические и ряд других) и физических факторов (производственный шум).

Как следует из результатов, приведенных в таблице 2, показатель заболеваемости в производственной подгруппе основной группы (ОГ ППГ) был статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в производственной подгруппе контрольной группы (КГ ППГ) и составлял, соответственно, 90,1 и 233,8 на 1000 человек. При этом значения индекса эффективности (ИЭ), который показывает, во сколько раз заболеваемость среди лиц, получивших исследуемый препарат, ниже заболеваемости у невакцинированных, в основной группе (ОГ) и производственной подгруппе основной группы (ППГ ОГ) существенно превышали 1,0 и имели практически одинаковые значения, соответственно, 2,4 и 2,6 отн. ед. В то же время, коэффициент эффективности (КЭ) в указанных выше группах составлял, соответственно 58,9 % и 61,5 %. Полученные результаты указывают на высокую профилактическую эффективность гриппозной вакцины Ультрикс® у лиц из числа персонала предприятия, подвергающихся воздействию вредных и опасных факторов производственной среды химической и физической природы.

Таблица 2

Показатели эффективности гриппозной вакцины Ультрикс® в зависимости от интенсивности воздействия вредных и опасных факторов производственной среды

Группы наблюдения	Показатели эффективности		
	Количество заболевших, чел.	Заболеваемость на 1000 человек	ИЭ, отн. ед.
ОГ (n=118)	10	84,7*	2,4
КГ (n=882)	182	206,3	-
ОГ ППГ (n=111)	10	90,1**	2,6
КГ ППГ (n=603)	141	233,8	-
ОГ АПГ (n=7)	0	-	-
КГ АПГ (n=279)	41	147,0**	-

* - различия статистически значимы по сравнению с КГ ($p < 0,05$);
 ** - различия статистически значимы по сравнению с КГ ППГ ($p < 0,05$)

Дополнительно в ходе статистического анализа результатов исследования с целью количественной оценки связи случаев предотвращения заболевания ОРВИ в зависимости от факта применения препарата Ультрикс® была использована таблица сопряженности для вычисления показателя отношения рисков (OR) (таблица 3).

Таблица 3

Таблица сопряженности

	Заболел (нет)	Заболел (да)	Всего
Основная группа	108 (A)	10 (B)	118
Контрольная группа	700 (C)	182 (D)	882
Всего	808	192	1000

Шанс не заболеть ОРВИ в основной группе (Ультрикс® применялся) составил A/B, т.е. был равен 10,8. Шанс не заболеть в контрольной группе (Ультрикс® не применялся) составил C/D, т.е. был равен 3,8. Отношение шансов (OR) составило 2,8, что свидетельствовало о том, что при применении вакцины Ультрикс® шанс не заболеть ОРВИ почти в три раза выше.

Дополнительный расчет доверительных интервалов (ДИ) показал, что нижняя граница 95% ДИ была равна 1,4, верхняя граница 95% ДИ – 5,5. Наблюдаемая зависимость являлась статистически значимой, так как значения нижней и верхней границ 95% ДИ больше 1,0.

При оценке показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) - количество случаев ЗВУТ на 100 работающих (КС ЗВУТ), количество дней ЗВУТ на 100 работающих (КД ЗВУТ), средняя продолжительность одного случая ЗВУТ (СП ЗВУТ) также была установлена высокая профилактическая эффективность гриппозной вакцины Ультрикс® (таблица 4).

Таблица 4

Показатели ЗВУТ в исследуемых группах

Группы наблюдения	Показатели ЗВУТ		
	КС ЗВУТ на 100 человек	КД ЗВУТ на 100 человек	СП ЗВУТ, дней
ОГ (n=118)	9,2*	54,6*	5,9
КГ (n=882)	25,4	167,6	6,6
*- различия статистически значимы по сравнению с КГ (p<0,05)			

Установлено, что значения показателя КС ЗВУТ статистически значимо отличались в исследуемых группах и равнялись 9,2 и 25,4 случаев на 100 работающих

соответственно в ОГ и КГ ($p < 0,05$). Сходная тенденция была установлена для показателя КД ЗВУТ. Значения данного показателя в КГ превышали значения аналогичного показателя в ОГ, соответственно 167,6 против 57,6 ($p < 0,05$). Значения показателя СП ЗВУТ достоверно не отличалась во всех наблюдаемых группах. Важно подчеркнуть, что после применения гриппозной вакцины Ультрикс® наблюдали только один случай повторного заболевания ОРВИ, в то время как у непривитых работников случаи двух и трехкратного повторного заболевания ОРВИ встречались, соответственно, в 46 и 7 случаях.

В ходе настоящего исследования был проведен фармакоэкономический анализ эффективности применения вакцины Ультрикс® с профилактической целью. Полученные результаты были оценены путем сравнения соответствующих альтернативных затрат и потенциальных результатов (метод «анализ затрат и результатов» - cost-benefit analysis)

Стоимость профилактических мероприятий на одного сотрудника составила 500.0 руб. в месяц, что включало стоимость препарата, работы медперсонала и здравпункта. Заболеваемость за период наблюдения была определена отношением количества заболевших сотрудников, не получавших Ультрикс®, к количеству сотрудников, находившихся на момент начала исследования на диспансерном наблюдении и не получавших специфическую и неспецифическую профилактику ОРВИ и гриппа, в т.ч. и вакцинопрофилактику препаратом Ультрикс®. Численность сотрудников предприятия на момент оценки составила 2445 человек.

С целью расчета затрат организации связанных с ЗВУТ сотрудников был проведен анализ выполнения следующих предположений (допущений): средняя заработная плата на предприятии в месяц составила 47 тыс. руб. (оплаты труда рабочего – 43 тыс. руб., административного персонала - 70 тыс. руб.); средний страховой стаж у сотрудников составил от 6 месяцев до 5 лет, следовательно, затраты по оплате больничного листа составили 60% от средней заработной платы; количество рабочих дней в месяце составило 22 дня; средняя продолжительность нетрудоспособности – 6,43 дней; первые три дня больничного листа оплачивал работодатель, последующие – фонд социального страхования. Таким образом, сумма затрат предприятия на один день нетрудоспособности составила 2733.9 руб. в день.

Анализ фармакоэкономических параметров предприятия в связи с ЗВУТ сотрудников (таблица 5) показал, что потери до применения вакцины Ультрикс® составили 8596.1 тыс. руб., при этом финансовые потери после применения вакцины Ультрикс® - 5587.5 тыс. руб. Соответствующая разность потерь с учетом профилактической эффективности вакцины Ультрикс® была равна 3008.6 тыс. руб. При

этом затраты на профилактические мероприятия на предприятии были определены в размере 1 222,5 тыс. руб.

Таблица 5

Фармакоэкономические параметры

№	Показатель	Значение
1	Стоимость профилактических мероприятий	1 222,5 тыс. руб.
2	Потери предприятия в связи с временной нетрудоспособностью сотрудников до применения вакцины Ультрикс®	8 596,1 тыс. руб.
3	Потери предприятия в связи с временной нетрудоспособностью сотрудников после применения вакцины Ультрикс®	5 587,5 тыс. руб.
4	Разница потерь предприятия в связи с временной нетрудоспособностью сотрудников с учетом профилактической эффективности вакцины Ультрикс®.	3 008,6 тыс. руб.
5	Эффективность профилактики в течение 6 месяцев.	1 786,1 тыс. руб.

Таким образом, при данном методе расчетов были учтены не только затраты, но и эффективность профилактического применения препарата Ультрикс®. Как следует из приведенного анализа, эффективность на предприятии с численным составом более 2000 человек составила 1786,1 тыс. руб.

Полученные результаты убедительно доказывают экономическую целесообразность применения препарата Ультрикс® в качестве средства неспецифической профилактики заболеваемости ОРЗ и гриппом на предприятиях.

Заключение

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, указывают на высокую профилактическую эффективность гриппозной вакцины Ультрикс® у персонала крупного промышленного предприятия, в том числе, подвергающегося воздействию вредных и опасных факторов производственной среды химической и физической природы. Так, риск заболеть ОРВИ и гриппом лиц, прошедших вакцинацию, был в 2,8 раз меньше, чем у лиц, не получавших вакцинопрофилактику. При этом индекс и коэффициент эффективности вакцины Ультрикс® составил 2,4 отн. ед. и 58,9 % соответственно.

Результаты проведенного фармакоэкономического анализа позволили обосновать не только клиническую, но экономическую целесообразность применения препарата

Ультрикс® в качестве средства неспецифической профилактики заболеваемости ОРВИ на крупных промышленных предприятиях.

Литература

1. Ленева И.А. Проблема гриппа и современные технологии его профилактики. Отечественная противогриппозная вакцина последнего поколения Ультрикс // Рус. мед. журн. 2014. №23. С. 1-3.
2. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD000422.
3. Попова А.Ю. Об эпидемиологической ситуации по гриппу и ОРВИ и мероприятиях по обеспечению готовности субъектов Российской Федерации к предстоящему эпидсезону // Материалы Всероссийской межведомственной видеоконференции по вопросам профилактики заболеваний органов дыхания в период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2016-2017. Доступно на: http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/af4/prezentatsiya_-popova-a.yu.-14.11.2016.pdf
4. Eichner M, Schwehm M, Hain J, Uphoff H, Salzberger B, Knuf M, et al. Flu—an individual based simulation tool to study the effects of quadrivalent vaccination on seasonal influenza in Germany. *BMC Infect Dis.* 2014;14 (1):365.
5. Influenza vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Bulletin* [Grippoznye vaksiny: dokument po pozitsii VOZ. Ezhenedel'nyi epidemiologicheskii byulleten' (In Russian)]. 2012; 87.
6. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г., Ким М.Н. Вакцинопрофилактика гриппа. Новая отечественная вакцина Ультрикс®. // Рус. мед. журн. 2014; № 25. С. 1862.
7. Bruljn I.A., Nauta J., Gerez L. Virosomal influenza vaccine: a save and effective influenza vaccine with high efficacy in elderly and subjects with low pre-vaccination titers // *Virus Research.* 2004. Vol. 103. P. 139–145.
8. Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В. и др. Эпидемиологическая значимость вакцинопрофилактики гриппа. Отечественная противогриппозная вакцина последнего поколения // Эпид. и инф. болезни. Актуал. вопр. 2014. № 4. С.43-51.