

Влияние ежегодной иммунизации населения против гриппа на заболеваемость этой инфекцией в Российской Федерации

А.Ю. Попова¹, Е.Б. Ежлова¹, А.А. Мельникова¹, Н.В. Фролова¹ (frolova_nv@gsen.ru), В.Н. Михеев², А.Б. Рыжиков², Т.Н. Ильичева², А.М. Домкина³, И.В. Михеева³ (irina_mikheeva@mail.ru), Т.С. Салтыкова³

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения, Москва

²ФБУН «ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово

³ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Проведена оценка влияния ежегодной сезонной вакцинации на уровни заболеваемости гриппом населения Российской Федерации. Установлена обратная сильная корреляционная связь между охватом профилактическими прививками против гриппа и заболеваемостью этой инфекцией. Показано, что в результате проведенной иммунизации к началу эпидсезона 2013 – 2014 годов около 40% образцов сыворотки крови, собранных в 25 регионах России, были позитивными к вакцинным штаммам вируса гриппа. Для обеспечения необходимого уровня популяционного иммунитета, который будет препятствовать распространению эпидемии гриппа и способствовать снижению заболеваемости этой инфекцией в Российской Федерации, необходимо вакцинировать ежегодно не менее 50% населения, при этом с охватом прививками не менее 90% лиц из групп риска.

Ключевые слова: грипп, популяционный иммунитет, охват прививками против гриппа

The Impact Annual Immunization against Flu on Morbidity of Flu in the Russian Federation

A.Yu. Popova¹, E.B. Ezhlova¹, A.A. Melnikova¹, N.V. Frolova¹ (frolova_nv@gsen.ru), V.N. Miheev², A.B. Ryzhikov², T.N. Ilicheva², A.M. Domkina³, I.V. Mikheeva³ (irina_mikheeva@mail.ru), T.S. Saltykova³

¹Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow

²Federal State Research Institution «State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector»», Koltsovo, Novosibirsk region

³Federal Budget Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow

Abstract

Assessment of influence of annual seasonal vaccination on flu incidences of the Russian Federation population is carried out. The strong inverse correlation between the preventive flu vaccination coverage and the incidence of this infection is established. It is shown that the season vaccination in 2013 – 2014 result that about 40% of the samples of blood serum collected in 25 regions of Russia were positive to the vaccine influenza strains. It is necessary to vaccinate annually not less than 50% of total population, with not less than 90% immunization coverage of risk groups for ensuring necessary level of population immunity to stop a flu epidemic and to promote decrease in incidence of this infection in the Russian Federation

Key words: flu, population immunity, immunization coverage against flu

Введение

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) считает вакцинацию наиболее социально и экономически значимой мерой борьбы с гриппом. Прививки на 90% снижают заболеваемость гриппом, на 48% число госпитализаций по поводу вызванных гриппом осложнений [1]. Установлено, что вакцинация, в частности детей, наиболее действенное медицинское мероприятие. Экономическая эффективность предотвращения гриппа показывает, что иммунизация является одной из самых выгодных для бюджета стратегий в области превентивной медицины. ВОЗ рекомендует увеличить охват прививками лиц всех групп риска и достигнуть не менее 75% уровня вакцинации лиц пожилого возраста.

По рекомендации ВОЗ, вакцинацию против гриппа следует проводить ежегодно в связи с не-

обходимостью в каждый сезон актуализировать состава гриппозных вакцин в соответствии с циркулирующими штаммами вируса, а также потому, что гриппозные вакцины индуцируют относительно краткосрочную защиту, особенно у лиц преклонного возраста [2].

К группам риска в отношении гриппа ВОЗ рекомендует отнести лиц, подвергающихся повышенному риску контакта с вирусом гриппа (прежде всего, медицинских работников), а также тех, у кого грипп может протекать в тяжелой форме, способной привести к опасным осложнениям, госпитализации и к летальному исходу (беременные женщины, дети в возрасте до 5 лет, пожилые, больные ВИЧ-инфекцией, астмой, хроническими заболеваниями сердца, легких и пр.).

Так, по данным ВОЗ, в Нью-Йорке при инфицировании штаммом A(H1N1)pdm09 риск госпитали-

зации у беременных женщин был в 7,2 раза выше, чем у всего населения, они из-за тяжелого течения гриппа в 4,3 раза чаще госпитализировались по сравнению с небеременными. На долю лиц в возрасте 65 лет и старше в США, Китае и других странах приходится около 80 – 90% от всех случаев смерти, связанных с гриппом. Установлено также, что в общей заболеваемости гриппом в эпидемический сезон не привитые медицинские работники составляют 18,7% [2].

В США ежегодно вакцинируют 42 – 43 % населения, преимущественно детей и пожилых людей [3]. В Великобритании бесплатной вакцинацией охвачены дети в возрасте 2 – 17 лет, пожилые старше 65 лет и люди, страдающие хроническими заболеваниями (астмой, диабетом, болезнями сердца, иммунодефицитом) [4, 5]. Во всех странах с развитой экономикой приняты национальные программы по профилактике гриппа.

Цели исследования – определение влияния проводимой ежегодно предсезонной иммунизации населения против гриппа на заболеваемость гриппом в Российской Федерации, а также уровня популяционного иммунитета к гриппу и корреляции между количеством серопозитивных лиц и заболеваемостью гриппом в стране.

Материалы и методы

Для исследования использованы данные форм федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и № 5 «Сведения о профилактических прививках» за 1996 – 2014 годы.

Для определения уровня популяционного иммунитета сбор образцов крови осуществлялся при условии анонимности методом случайной выборки у людей разных возрастных групп, обратившихся за медицинской помощью в многопрофильные лечебно-профилактические организации, а также на станциях переливания крови с последующей транспортировкой образцов в ГНЦ ВБ «Вектор».

Наличие в сыворотках крови антител к разным типам/серотипам вируса гриппа тестировали по общепринятой методике в реакции торможения геммагглютинации [6]. Для приготовления антигенов использовались вакцинные штаммы вируса гриппа, полученные из сотрудничающего центра ВОЗ (Атланта, США): A/California/07/09(H1N1)pdm09, A/Brisbane/10/2007(H3N2), A/Perth/16/2009(H3N2), A/Victoria/361/2011(H3N2), A/Texas/50/2012(H3N2), B/Brisbane/60/2008 (линия Виктория.), B/Wisconsin/01/2010 (линия Ямагата), B/Massachusetts/2/2012 (линия Ямагата). Сыворотки считали положительными, если титр антител был равен или больше 1:40.

При обработке данных применен метод ретроспективного эпидемиологического анализа и апробированные в эпидемиологических исследованиях математико-статистические приемы, в частности, вычисление стандартных ошибок и величин, корреляционный анализ с расчетом коэффициента линей-

ной корреляции Пирсона r . Отрицательное значение коэффициента свидетельствовало об обратной зависимости исследуемых величин. Значение r менее 0,3 означало наличие корреляционной зависимости слабой степени, от 0,3 до 0,6 – средней степени, более 0,6 – сильной степени. Для оценки статистической достоверности корреляционной связи r -Пирсона использовалась таблица критических значений корреляции Пирсона, где k – количество степеней свободы; n – сумма количества значений в двух выборках т.е. $n_1 + n_2$; p – уровень значимости.

Результаты и обсуждение

В Российской Федерации с 1996 по 2005 год иммунизация против сезонного гриппа в период подготовки к эпидемическому сезону гриппа и ОРВИ осуществлялась за счет средств субъектов Российской Федерации.

В 1996 – 1997 годах охват прививками против гриппа населения был самым низким – ежегодно вакцинировалось около 4,9 млн человек, что составляло около 3,5% от населения страны. При этом в 1997 и 1999 годах наблюдались самая высокая за анализируемый период заболеваемость гриппом: 5173,2 и 4132,2 на 100 тыс. населения соответственно.

Благодаря увеличению выделения финансовых средств на цели ежегодной сезонной иммунизации и проводимой санитарно-просветительной работе с населением о преимуществах вакцинопрофилактики гриппа, удалось увеличить объем иммунизации к 2004 году более чем в 3,5 раза, что позволило снизить интенсивность эпидемического процесса гриппа в два и более раза по сравнению с 1996 – 2000 годами (рис. 1).

Вместе с тем, показатели заболеваемости гриппом в 2002 – 2004 годах оставались высокими, в 2003 году зарегистрирован очередной эпидемический подъем заболеваемости (2416,9 на 100 тыс. населения) при охвате прививками населения около 10 – 12%, что свидетельствовало о необходимости изыскания дополнительных ресурсов для повышения иммунной прослойки населения.

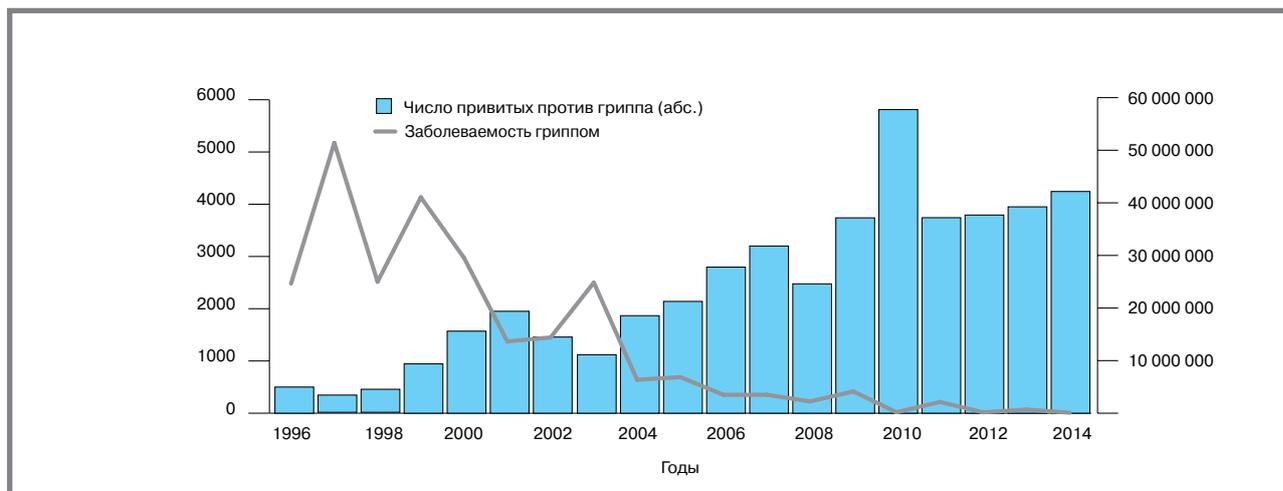
По предложению Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2006 году иммунизация против гриппа была включена в приоритетный национальный проект «Здоровье», а затем – в Национальный календарь профилактических прививок.

В приоритетном Национальном проекте «Здоровье» предусматривалась иммунизация против гриппа за счет средств федерального бюджета детей дошкольного возраста, учащихся, взрослых старше 60 лет, медработников и работников образовательных учреждений.

Кроме того, в соответствии с ежегодными постановлениями Главного государственного санитарного врача Российской Федерации по вопросам подготовки субъектов страны к очередному сезонному подъему заболеваемости гриппом и ОРВИ практически во всех субъектах РФ продолжа-

Рисунок 1.

Заболееваемость гриппом и охват профилактическими прививками против гриппа совокупного населения Российской Федерации в 1996 – 2014 годах



ла осуществляться иммунизация населения против гриппа за счет других источников финансирования (региональный бюджет, средства работодателей, граждан и другие источники).

Реализация Национального проекта «Здоровье» позволила существенно увеличить число привитых против гриппа: в 2006 году – 27,8 млн человек, в 2013 году – 39,2 млн человек.

В 2009 году зарегистрирован максимальный уровень заболеваемости гриппом населения с 2006 по 2013 год, что было обусловлено началом циркуляции в мире и на территории Российской Федерации нового пандемического вируса гриппа – A(H1N1)pdm09, к которому, по данным серологического мониторинга уровня популяционного иммунитета, полученным ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, к марту 2009 года лишь 6% населения страны имели защитные титры антител (табл. 1). При этом, по результатам проведенных в 2008 – 2009 годах исследований, уровень се-

ропозитивных лиц в отношении других сезонных штаммов вирусов гриппа достигал 26 – 43%.

Обращает на себя внимание факт, что благодаря созданной иммунной прослойке уровень заболеваемости гриппом в стране в 2009 году был ниже, чем в предыдущие, не пандемические сезоны (1996 – 2005 гг.). Такая ситуация в значительной мере сложилась в результате широкомасштабной иммунизации населения против гриппа.

В 2009 году после объявления ВОЗ пандемии гриппа A(H1N1)pdm09 в стране с августа по октябрь была организована иммунизация населения против сезонных вирусов гриппа, а с ноября 2009 года – моновакциной против пандемического гриппа A(H1N1)pdm09.

В 2009 году против сезонного гриппа было привито более 34 млн человек, что составило около 24% населения страны. Кроме того, против пандемического гриппа в период угрозы пандемии (2009 – 2010 гг.) было вакцинировано свыше 25 млн

Таблица 1.
Анализ в РТГА сывороток, собранных в 2009 – 2014 годах

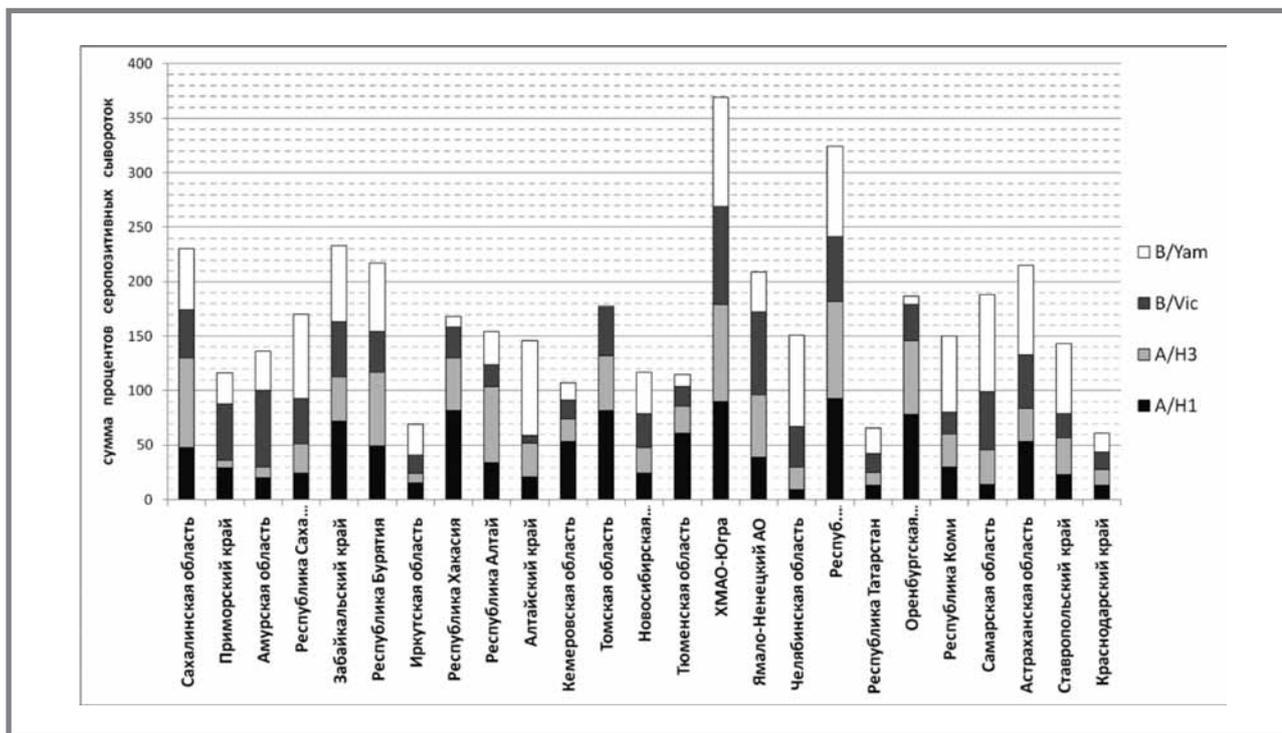
Год, месяц	Кол-во исследованных сывороток	Серопозитивные				Ко всем типам/субтипам	Серонегативные ко всем типам/субтипам
		A (H1N1pdm09) абс./%	A(H3N2)* абс./%	B (Виктория) абс./%	B (Ямагата)** абс./%		
Март 2009	792	45/6	341/43	211/26	н.д.	н.д.	н.д.
Октябрь – ноябрь 2010	1280	111/9	163/13	72/6	н.д.	н.д.	н.д.
Октябрь – ноябрь 2011	857	140/19	113/15	116/15	68/9	н.д.	н.д.
Октябрь – ноябрь 2013	1525	788/52	734/48	1010/66	602/39	199/13	168/11
Октябрь – ноябрь 2014	3888	1601/41	1389/36	1541/40	1818/47	401/10	864/22

Примечание: *При анализе сывороток в 2009 г. использовали штамм A/Brisbane/10/2007 (H3N2), в 2010–2011 – A/Perth/16/2009 (H3N2), в 2012 – штамм A/Victoria/361/2011 (H3N2), в 2013 – 2014 – штамм A/Texas/50/2012 (H3N2).

**При анализе сывороток в 2011 использовали штамм B/Wisconsin/01/2010, в 2013 – 2014 – штамм B/Massachusetts/2/2012.

Рисунок 2.

Процент положительных сывороток к вакцинным штаммам вируса гриппа А и В (октябрь – ноябрь 2014 г.)



человек из числа групп лиц высокого риска инфицирования (работники систем жизнеобеспечения страны, медицинские работники, дети дошкольного возраста и школьники, учащиеся средних специальных заведений, студенты ВУЗов, а также работники сферы образования).

По данным мониторинга, в структуре циркулирующих вирусов гриппа в 2009 – 2010 годах отмечалось существенное преобладание вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 над сезонными гриппами А(Н3N2) и В [7]. Иммунизация моновакциной против гриппа А(Н1N1)pdm09 в 2009 – 2010 годах позволила не допустить широкого распространения пандемического вируса гриппа на территории страны и удержать заболеваемость гриппом в 2010 году на уровне 19,27 на 100 тыс. населения.

Активная иммунизация населения в рамках Национального календаря профилактических прививок в последующие годы (2011 – 2013 гг.) привела к тому, что к началу эпидсезона 2013 – 2014 годов около 40% образцов сыворотки крови, собранных в 25 регионах России, были положительными к вакцинным штаммам вируса гриппа (рис. 2).

Результаты, представленные в таблице 1 и на рисунке 2, коррелируют с данными о количестве вакцинированных и уровне заболеваемости гриппом в России, представленными на рисунке 1.

Для оценки эффективности вакцинации на примере Москвы (1997 – 2011 гг.) проведен анализ заболеваемости гриппом в эпидемические сезоны и охватов профилактическими прививками против этой инфекции сезонными комбинированными вакцинами (рис. 3 – 5). При этом не учиты-

вался охват иммунизацией моновакцинами против пандемического гриппа в сезоне 2009 – 2010 годов, поскольку не представлялось возможным оценить фактическое число привитых – пандемическую и сезонную вакцину могли получить одни и те же лица. Кроме того, вакцинация монопрепаратами проводилась в период снижения заболеваемости и носила скорее противоэпидемический, чем профилактический характер.

Расчет охвата профилактическими прививками проведен по данным формы № 5 государственного статистического наблюдения.

За изучаемый период охват вакцинацией против гриппа увеличился с 0,2% населения (18 672 человек, в т.ч. всего 52 ребенка) в сезоне 1997 – 1998 годов до 25,6% в 2010 – 2011 годах (2 683 146 человек в т.ч. 1 116 124 детей), заболеваемость гриппом снизилась в 154,5 раза (см. рис. 3).

В ходе исследования были рассчитаны коэффициенты корреляции между охватом профилактическими прививками против гриппа на протяжении 15 сезонов (1997 – 2012 гг.) и заболеваемостью гриппом совокупного, детского и взрослого населения Москвы. Коэффициенты корреляции составили $r = -0,72$, $-0,73$ и $-0,65$ соответственно для всего населения, детского и взрослого населения. Следовательно, установлена обратная сильная (для совокупного и детского населения) и средней силы (для взрослых) корреляционная связь со степенью достоверности $p = 0,02$ между охватом профилактическими прививками против гриппа всего населения мегаполиса, отдельных возрастных категорий и заболеваемостью гриппом. Таким образом, доказано, что увеличение охвата

Риснок 3.

Заболеваемость гриппом и охват профилактическими прививками против гриппа совокупного населения Москвы в сезоны 1997 – 2012 годов



Рисунок 4.

Заболеваемость гриппом и охват профилактическими прививками против гриппа детского населения Москвы в сезонах 1997 – 2012 годов



вакцинацией против гриппа групп риска приводит к снижению заболеваемости этой инфекцией.

Общеизвестно, что одна из целей вакцинопрофилактики гриппа не только снизить заболеваемость, но и предотвратить многочисленные осложнения и уменьшить количество летальных исходов этой инфекции.

Степень зависимости между смертностью от гриппа и охватом населения вакцинопрофилактикой была определена путем расчета коэффициента корреляции между этими величинами (рис. 6 – 8).

Оказалось, что до появления пандемического штамма вируса гриппа, ставшего причиной рез-

Рисунок 5.
Заболееваемость гриппом и охват профилактическими прививками против гриппа взрослого населения Москвы в сезонах 1997 – 2012 годов



кого роста показателя смертности населения Москвы в сезоне 2009 – 2010 годов, между уровнем смертности от гриппа и охватом профилактическими прививками против данной инфекции существовала обратная сильная корреляционная связь ($r = -0,72$). Такая же зависимость выявлена между показателем охвата прививками против гриппа детей до 15 лет и детской смертностью от этой

инфекции ($r = -0,73$). Обратная корреляционная связь между охватом вакцинацией и смертностью от гриппа взрослого населения оказалась несколько слабее ($r = -0,60$).

Следует отметить, что основной индекс репродукции инфекции R_0 определяется как среднее количество инфекций, генерируемых одним инфицированным человеком среди полностью чувствительной

Рисунок 6.
Смертность от гриппа и охват профилактическими прививками против гриппа населения Москвы в сезонах 1995 – 2012 годов

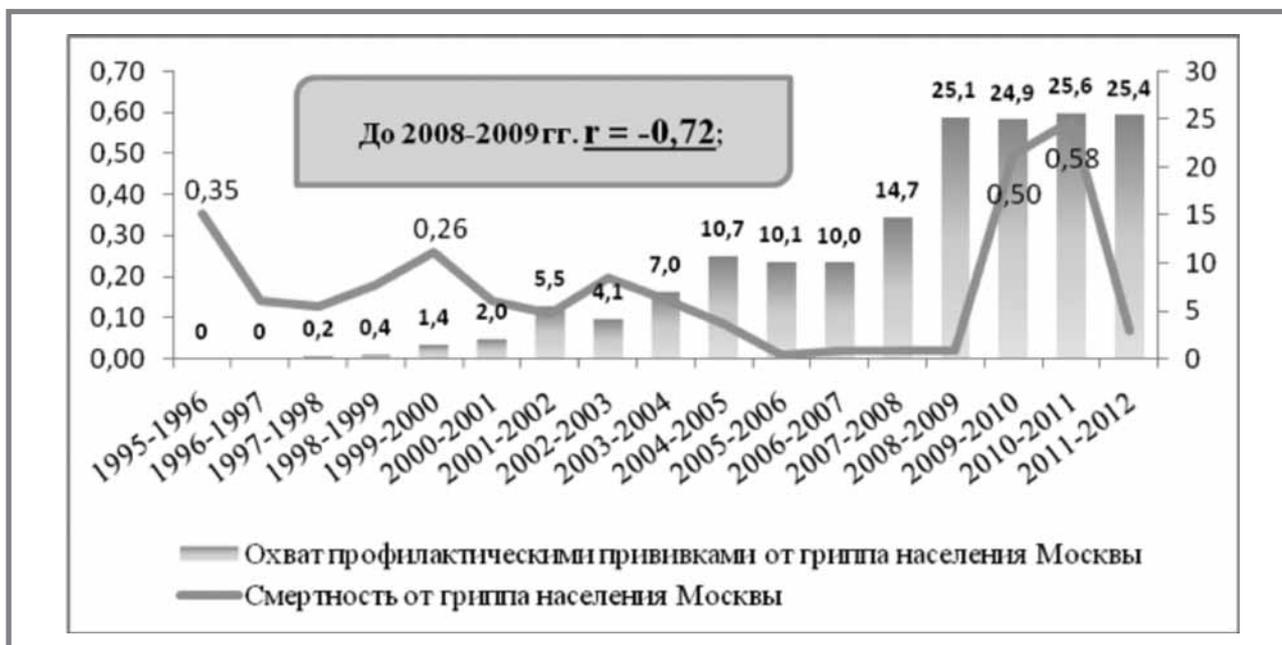


Рисунок 7.
Смертность от гриппа и охват профилактическими прививками против гриппа детского населения Москвы в сезонах 1995 – 2012 годов

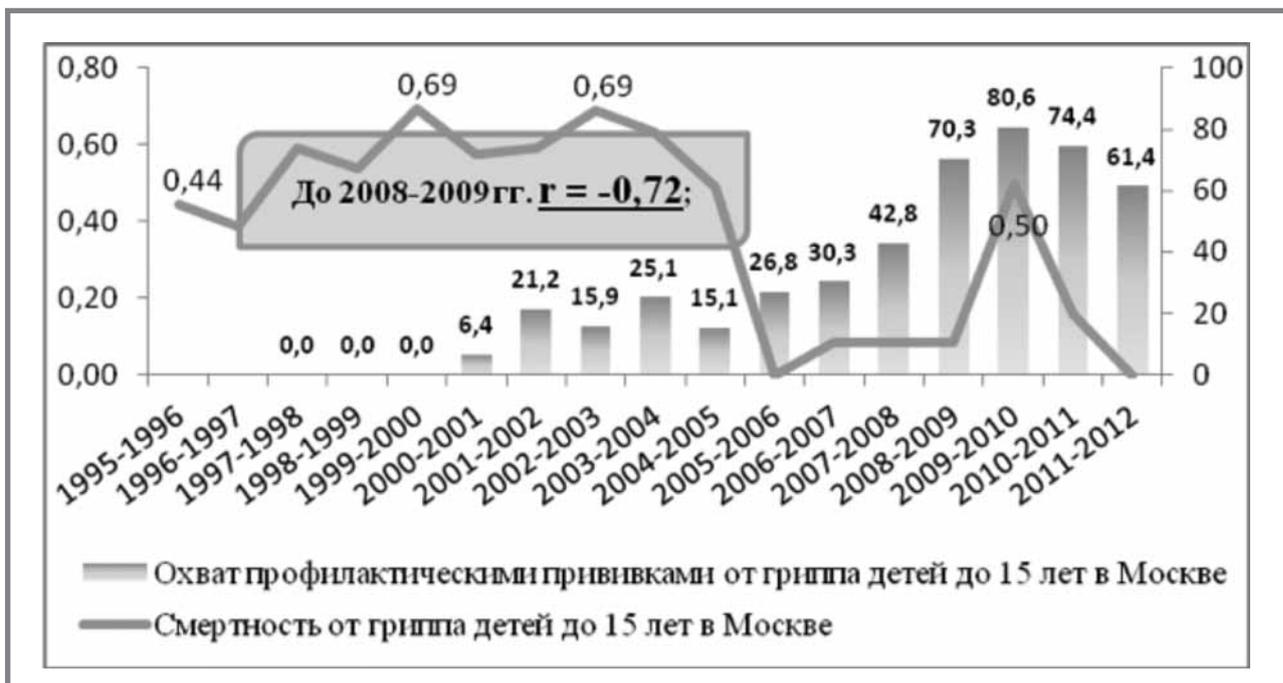
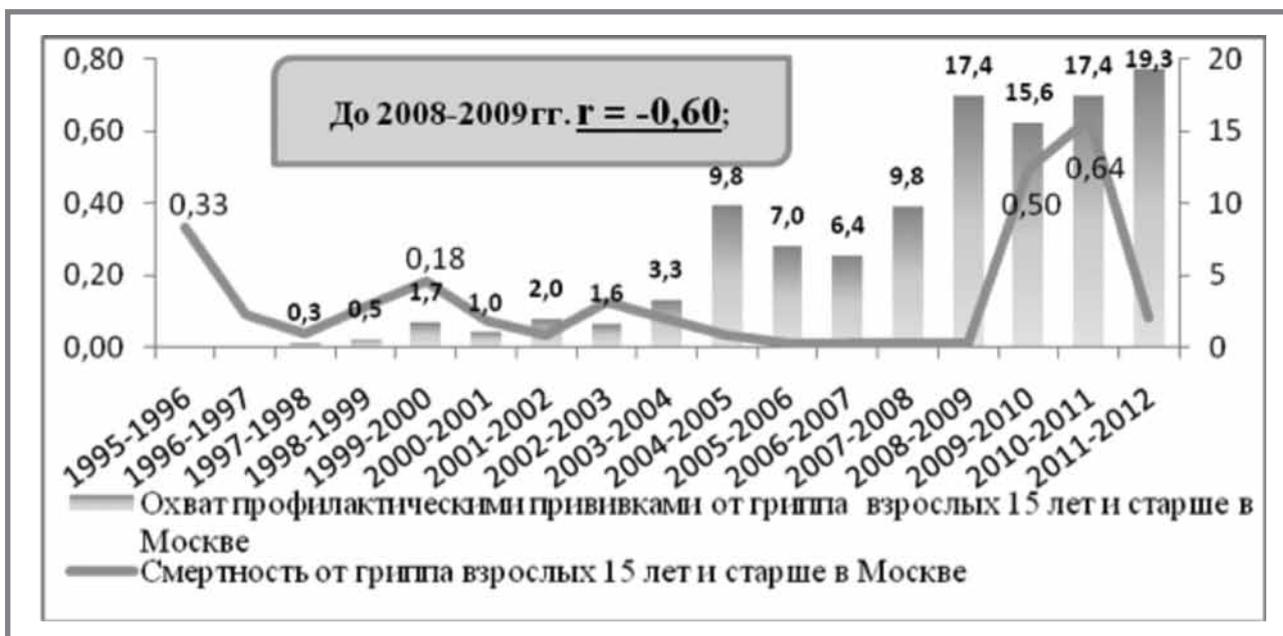


Рисунок 8.
Смертность от гриппа и охват профилактическими прививками против гриппа взрослых 15 лет и старше в Москве в сезонах 1995 – 2012 годов



популяции. Обычно штаммы сезонного вируса гриппа характеризуются значением основного индекса репродукции инфекции в диапазоне $R_0 = 1,3 - 1,5$ в отличие от штаммов пандемического гриппа, для которых это значение достигает показателя $R_0 = 3$. Расчеты показывают, что для сезонного гриппа с основным индексом репродукции инфекции равным 1,5 и при уровне популяционного иммунитета к вирусу гриппа равном или выше 33%, развитие эпидемии невозможно [8]. Таким образом, чтобы минимизировать последствия

эпидемии, необходимо увеличить количество серопозитивных ко всем типам/субтипам сезонного гриппа до уровня не менее 33%, то есть в России необходимо вакцинировать 40 – 50 млн человек. Как показывают данные, представленные на рисунке 1, количество вакцинированного населения в последние годы существенно приблизилось к этому значению.

При анализе летальных случаев гриппа за семилетний период (2009 – 2015 гг.) установлено, что среди умерших от гриппа нет привитых лиц.

Вместе с тем, определены группы риска по тяжелым осложнениям в результате заболевания гриппом: беременные женщины; лица с хроническими заболеваниями (легких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими нарушениями, в т.ч. ожирением).

На основе многолетних наблюдений в 2014 году контингенты лиц, подлежащих иммунизации против гриппа за счет средств федерального бюджета были расширены (приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125 м). В настоящее время в рамках Национального календаря профилактических прививок за счет средств федерального бюджета предусмотрена иммунизация следующих контингентов:

- дети с 6 месяцев, учащиеся 1 – 11 классов; лица, обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и организациях высшего образования;
- взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы); беременные женщины; взрослые старше 60 лет; лица, подлежащие призыву на военную службу;
- лица с хроническими заболеваниями (легких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими нарушениями, в т.ч. ожирением).

В 2014 году при подготовке к эпидсезону против гриппа было привито 42,3 млн человек, что составило 29,6% от численности населения страны. Несмотря на неполное совпадение вакцинных штаммов вирусов гриппа А(Н3N2) с циркулирующими в период сезона на территории Российской Федерации, при широком географическом распространении эпидемии превышение недельных эпидемических порогов по заболеваемости гриппом и ОРВИ было сравнительно небольшим, случаи забо-

левания гриппом А(Н3N2) у привитых выявлялись, но протекали они достаточно легко. В 2014 году зарегистрирован самый низкий за весь период наблюдения уровень заболеваемости гриппом – 9,04 на 100 тыс. населения.

Следует отметить, что начиная с 2006 года по настоящее время в рамках Национального календаря профилактических прививок для иммунизации населения против гриппа использовались вакцины отечественного производства – «Гриппол плюс» для иммунизации детей и «Гриппол» для иммунизации взрослых.

В рамках подготовки к эпидемическому сезону гриппа и ОРВИ 2015 – 2016 годов в стране против гриппа привито свыше 45,3 млн человек, в том числе около 13,3 млн детей (суммарно 31,3% от численности населения). Для иммунизации взрослого населения использованы 3 вакцины: Гриппол, Совигрипп и Ультрикс (последние 2 вакцины применяются впервые, ранее для массовой иммунизации они не применялись), в связи с чем организовано изучение их профилактической эффективности.

Выводы

1. Результаты многолетних наблюдений позволяют говорить об иммунизации против гриппа как об эффективном способе защиты населения от гриппа и его последствий, минимизации экономического ущерба, связанного с этим заболеванием.
2. Для обеспечения необходимого уровня популяционного иммунитета, который будет препятствовать распространению эпидемии гриппа и способствовать снижению заболеваемости этой инфекцией в Российской Федерации, необходимо прививать против гриппа ежегодно не менее 50% населения, с охватом прививками не менее 90% лиц из групп риска. ■

Литература

1. WHO – 2005. Weekly epidemiological record. 9 August 2005; 33.
2. В03 Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2012; 47 (87): 461 – 476
3. Cowling B.J., Feng S., Finelli L., Steffens A., Fowlkes A. Assessment of influenza vaccine effectiveness in a sentinel surveillance network 2010 – 13, United States. *Vaccine*. 2015 Nov 20. pii: S0264-410X(15)01636-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.016
4. Baguelin M., Camacho A., Flasche S., Edmunds W.J. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med*. 2015 Oct 13;13:236. doi: 10.1186/s12916-015-0452-y.
5. Simpson C.R., Lone N.I., Kavanagh K., Ritchie L.D., Robertson C., Sheikh A., McMenamin J. Trivalent inactivated seasonal influenza vaccine effectiveness for the prevention of laboratory-confirmed influenza in a Scottish population 2000 to 2009. *Euro Surveill*. 2015 Feb 26; 20(8). pii: 21043.
6. WHO. 2011. World Health Organization Surveillance Network: Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva: World Health Organization.
7. Ilyicheva T., Sobolev I., Susloparov I., Kurskaya O., Durymanov A., Sharshov K., Shestopalov A. 2013. Monitoring of influenza viruses in Western Siberia in 2008 – 2012. *Infection, Genetics and Evolution* 20:117 – 187.
8. Riley S, Wu J.T., Leung G.M. (2007) Optimizing the dose of prepandemic influenza vaccines to reduce the infection attack rate. *PLoS Med* 4(6): e218. doi:10.1371/journal.pmed.0040218

References

1. WHO – 2005. Weekly epidemiological record. 19 August 2005; 33.
2. Weekly epidemiological record. 2012; 47 (87): 461 – 476 (in Russian).
3. Cowling B.J., Feng S., Finelli L., Steffens A., Fowlkes A. Assessment of influenza vaccine effectiveness in a sentinel surveillance network 2010 – 13, United States. *Vaccine*. 2015 Nov 20. pii: S0264-410X(15)01636-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.016
4. Baguelin M., Camacho A., Flasche S., Edmunds W.J. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med*. 2015 Oct 13;13:236. doi: 10.1186/s12916-015-0452-y
5. Simpson C.R., Lone N.I., Kavanagh K., Ritchie L.D., Robertson C., Sheikh A., McMenamin J. Trivalent inactivated seasonal influenza vaccine effectiveness for the prevention of laboratory-confirmed influenza in a Scottish population 2000 to 2009. *Euro Surveill*. 2015 Feb 26; 20(8). pii: 21043.