

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Платонова Е.В.¹, Деев А.Д.¹, Горбунов В.М.¹, Назарова О.А.², Белова О.А.³, Фурман Н.В.⁴, Долотовская П.В.⁵, Миронова А.А.⁴, Довгалецкий П.Я.⁵, Лукьянов М.М.¹, Бойцов С.А.⁶

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

³ Кардиологический диспансер, Иваново, Российская Федерация

⁴ Областной клинический кардиологический диспансер, Саратов, Российская Федерация

⁵ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Ежегодная противогриппозная вакцинация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и динамика титров антител к гемагглютинуину. Данные трёхлетнего наблюдения

Обоснование. Вакцинация против сезонного гриппа рекомендована пациентам с сердечно-сосудистой патологией. Низкий охват иммунизацией среди таких больных связан с недостаточными знаниями об эффективности вакцины при её регулярном ежегодном применении.

Цель работы — изучить повторную шестимесячную динамику титров антител (тА) к гемагглютинуину в течение трёх лет у кардиологических пациентов в сравнительном исследовании вакцинопрофилактики гриппа.

Материалы и методы. Анализ тА, полученных на основании реакции торможения гемагглютинации (РТГА), был выполнен 235 пациентам из 817 участников проспективного наблюдения. Забор крови проводили исходно, до и через 6 мес. после вакцинации и в аналогичные сроки у непривитых в сезон 2012/2013 и 2014/2015 гг. соответственно. Использовали серопозитивные и серонегативные варианты ответов на вакцинацию или острую респираторную/гриппозную инфекцию, согласно референсным значениям сероконверсии, серопротекции и факта сероконверсии. Для оценки показателей эффективности вакцины применяли множественный регрессионный анализ, используя логарифмическую шкалу.

Результаты. При охвате вакцинацией против сезонного гриппа не менее 40% в течение трёх лет динамика снижения серопозитивных и увеличения серонегативных ответов в группе вакцинации и обратного её характера в группе сравнения была определена при традиционном анализе. При логарифмическом исчислении за трёхлетний период наблюдения был выявлен прирост сероконверсии тА РТГА. При ежегодной иммунизации он характеризовался гомогенным серологическим ответом, в отличие от случаев без вакцинации, где он был гетерогенным и с большим по величине серологическим откликом ($p = 0,002$ для H1N1, $p = 0,005$ для H3N2 соответственно). Такая закономерность может быть определена более высоким и устойчивым предвакцинальным уровнем тА РТГА по сравнению с аналогичным остаточным уровнем тА среди непривитых.

Заключение. В условиях длительных кардиологических исследований применение логарифмического исчисления при интерпретации результатов титров антител РТГА помогает преодолеть ограничения традиционного анализа оценки эффективности ежегодной противогриппозной вакцины. Дальнейшие серологические программы необходимы для глубокого понимания роли регулярной вакцинации против сезонного гриппа в профилактике заболеваемости и смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: сезонный грипп; эффективность вакцины; титры антител к гемагглютинуину; повторная вакцинация; сердечно-сосудистые заболевания; вторичная профилактика.

Для цитирования: Платонова Е.В., Деев А.Д., Горбунов В.М., Назарова О.А., Белова О.А., Фурман Н.В., Долотовская П.В., Миронова А.А., Довгалецкий П.Я., Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Ежегодная противогриппозная вакцинация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и динамика титров антител к гемагглютинуину. Данные трёхлетнего наблюдения // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(2):88-101. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID41764>

Platonova E.V.¹, Deev A.D.¹, Gorbunov V.M.¹, Nazarova O.A.², Belova O.A.³, Furman N.V.⁴, Dolotovskaya P.V.⁵, Mironova A.A.⁴, Dvogalecky P.Ya.⁵, Loukianov M.M.¹, Boytsov S.A.⁶

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

³Ivanovo Cardiology Health Center, Ivanovo, Russian Federation

⁴Regional Clinical Cardiology Dispensary, Saratov, Russian Federation

⁵Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁶National Research Center for Cardiology, Moscow, Russian Federation

Annual influenza vaccination of patients with cardiovascular diseases and changes in hemagglutinin antibody titers: 3-year follow-up data

BACKGROUND: Seasonal influenza vaccination is recommended for patients with cardiovascular diseases. Low vaccination coverage among these patients is due to insufficient knowledge about vaccine efficiency and its regular annual use.

This work aimed to study the repeated 6-month changes in hemagglutinin antibody titers (AT) for 3 years in patients with cardiac pathology in a comparative study of influenza preventive vaccination.

MATERIALS AND METHODS: Analysis of ATs obtained based on the hemagglutination-inhibition test (HAI) was performed in 235 of 817 participants in a prospective follow-up. Blood sampling was performed at baseline, before the vaccination, and 6 months after, and at the same term in unvaccinated patients in the 2012–2013 and 2014–2015 seasons, respectively. The seropositive and seronegative responses to vaccination or acute respiratory or influenza infection were used, according to the reference values of seroconversion and seroprotection and the fact of seroconversion. Multiple regression analysis with a logarithmic scale was used to assess the vaccine effectiveness indices.

RESULTS: With vaccination coverage of at least 40% against seasonal influenza within 3 years, the trends of a decrease in seropositive and an increase in seronegative responses in the vaccination group and its reverse nature in the comparison group were determined by traditional analysis. Using logarithmic calculation, an increase in HAI AT seroconversion was revealed over a 3-year follow-up period. It was characterized by a homogeneous serological response at annual vaccination and heterogeneous with a higher serological response in cases without vaccination ($p = 0.002$ for H1N1 and $p = 0.005$ for H3N2, respectively). This trend can be determined by a higher and more stable prevaccination level of HAI AT than the same residual level of AT among unvaccinated patients.

CONCLUSION: During long-term cardiac studies, the logarithmic calculation in interpreting the results of HAI AT overcomes the limitations of the traditional analysis of assessing the efficiency of the annual influenza vaccine. Further serological programs are required to better understand the role of routine seasonal influenza vaccination in preventing morbidity and mortality of patients with cardiovascular diseases.

Key words: seasonal influenza; vaccine efficacy; annual repeated vaccination; hemagglutinin antibody titers; revaccination; cardiovascular diseases; secondary prevention.

For citation: Platonova EV, Deev AD, Gorbunov VM, Nazarova OA, Belova OA, Furman NV, Dolotovskaya PV, Mironova AA, Dovgalevsky PYa, Loukianov MM, Boytsov SA. Annual influenza vaccination of patients with cardiovascular diseases and changes in hemagglutinin antibody titers: 3-year follow-up data. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(2):88-101. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID41764>

Обоснование

Иммунизация против сезонного гриппа входит в комплекс мер по снижению сердечно-сосудистого риска у кардиологических пациентов [1–3] благодаря своему сердечно-сосудистому превентивному потенциалу и низкому риску побочных осложнений, даже с учётом сомнений в реальности факта её антиатеросклеротического влияния [4, 5]. Принято считать, что титры антител (тА), индуцированные вакциной, оценённые на основании данных реакции торможения гемагглютинации (РТГА), коррелируют с уровнем защиты против гриппа [6]. Однако показатели эффективности вакцины, такие как серопротекция (СП) (более 70% лиц с защитным тА не менее 1:40), сероконверсия (СК) (более 40% лиц с 4-кратным и более ростом тА) и факт сероконверсии (ФСК) (2,5-кратное и более увеличение тА), утрачивают свою чувствительность после первого года наблюдения [2, 7]. Поскольку рекомендации ежегодной вакцинации против гриппа у сердечно-сосудистых пациентов основаны на данных пациентов, ранее не привитых [1, 2], её эффективность при регулярном применении остаётся не до конца изученным вопросом [8, 9]. По этой причине в длительных наблюдательных кардиологических программах

исследователи ограничены однократной оценкой иммуногенности вакцины во временном диапазоне не лишь пикового уровня тА (30–45-й день после вакцинации) [5, 10–13]. Результаты анализа длительных наблюдений не удовлетворяют исследователей [3, 13]. Интерес к изучению эффективности повторных ежегодных вакцинаций вновь возник после пандемии гриппа 2009 г. [14–17]. Не остались без внимания и длительные серологические наблюдения у непривитых лиц в общей популяции, перенёсших грипп и острые респираторные инфекции [6, 18, 19]. Изучение ежегодного серологического ответа у сердечно-сосудистых больных в длительных проспективных наблюдениях может помочь кардиологам по-новому взглянуть на регулярную вакцинацию против гриппа, по сути, профилактическую иммунную терапию у пациентов с коронарным атеросклерозом [20]. Но существующие методические принципы сопряжены с невозможностью их использования для оценки эффективности вакцины у одних и тех же пациентов при ежегодной вакцинации. Неизбежность утраты части данных в этом случае является серьёзным ограничением анализа результатов тА РТГА и, как следствие, препятствует комплексному изучению взаимосвязи последующего сероло-

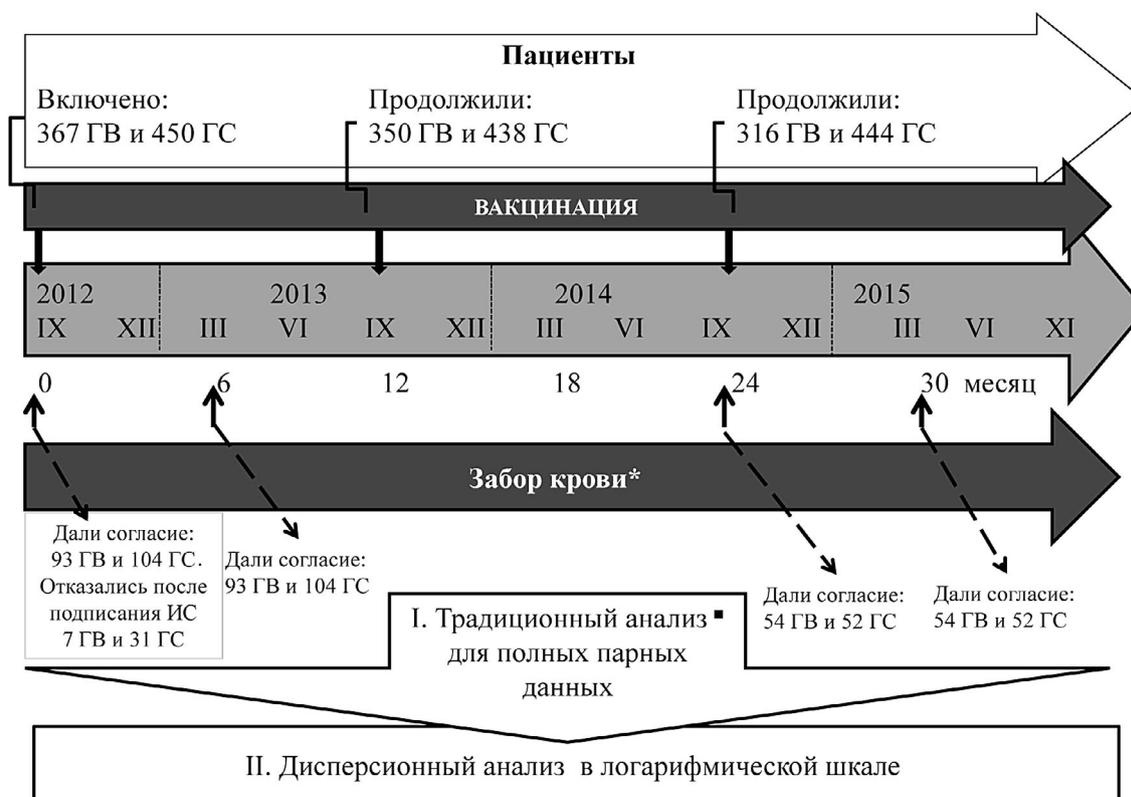


Рис. 1. Дизайн подысследования.

Примечание. ГВ — группа вакцинации, ГС — группа сравнения. * — данные, полученные в г. Иваново; ■ — традиционный анализ показателей эффективности вакцины по результатам парных сывороток в сезоны 2012/2013 и 2014/2015 гг. (серопротекция — доля лиц с тА РТГА не менее 1:40 более 70%, сероконверсия — доля лиц с ростом тА РТГА в 4 и более раза > 40%, факт сероконверсии — увеличение среднегеометрических исходных тА РТГА в 2,5 раза и более; для возраста 60+ более мягкие критерии: более 60%, более 30% и ≥ 2 раза соответственно [2, 7]).

гического ответа и сердечно-сосудистых осложнений у кардиологических больных.

Цель настоящего исследования — изучить повторяющуюся шестимесячную динамику тА РТГА у всех без исключения привитых и невакцинированных кардиологических пациентов на протяжении трёх лет в условиях ежегодной противогриппозной иммунизации.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено длительное многоцентровое проспективное открытое сравнительное исследование вакцинации против сезонного гриппа у кардиологических больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Критерии соответствия

Подробно протокол самого исследования описан нами ранее [21].

Условия проведения

В рамках исследования вакцинации против сезонного гриппа среди 817 кардиологических больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, проживающих в городах Иваново и Саратове, выполнено подысследование 235 пациентов г. Иваново (средний возраст 62,8 [62,8 ± 11,0;]; мужчины 41,6%), которым ежегодная вакцинация проводилась в период с 2012 по 2015 г. На рис. 1 представлен дизайн подысследования.

Описание медицинского вмешательства

Собранную информацию в режиме online вносили по одному протоколу в специально созданную для общего исследования единую электронную регистрационную карту на протяжении всего периода наблюдения. Доступ к последующему просмотру данных для исследователей был скрыт с целью снижения системной ошибки.

Таблица 1

Варианты серологических ответов на вакцинацию и в группе сравнения

Варианты роста тА (РТГА) через 6 мес	Штамм вируса гриппа			
	H1N1	H3N2	B	
Серопозитивный ответ «С+»	1	+	+	+
	2	+	+	–
	3	–	+	+
	4	+	–	+
Серонегативный ответ «С–»	5	–	–	–
	6	–	–	+
	7	+	–	–
	8	–	+	–

Примечание. «+» — \geq 4-кратного роста, или тА 1:40 и выше; «–» — $<$ 4-кратного роста, или тА менее 1:40.

Забор крови осуществляли в сезон 2012/2013 и 2014/2015 гг. исходно и через 6 мес. после осмотра врачом перед вмешательством в группе вакцинации (ГВ) и у пациентов группы сравнения (ГС) соответственно. Забор крови сезона 2013/2014 г. не проводили.

На протяжении всего исследования (см. **рис. 1**) использовали единую методику забора крови. Из пробирки с 4–5 мл крови спустя 30 мин после завершения коагуляции, центрифугирования при нагрузке 1500 g не менее 10 мин, отбирали сыворотку в 2 пробирки типа эппендорфа по 0,5 мл. Каждую пробирку маркировали с указанием кода пациента в исследовании и датой забора крови. Штативы с эппендорфами хранили при температуре -20°C . Серологические исследования выполняли централизованно (ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева»). Определение в сыворотке крови тА к вирусу гриппа исследовали при помощи РТГА с диагностиком гриппозным (производство ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов», Санкт-Петербург), приготовленным на основе антигенов эпидемических штаммов вируса гриппа А/H1N1/California/07/09, А/H3N2/Victoria/361/11 и В/Wisconsin/1/10 (для 2012/2013 г.) и H1N1/California/07/09, H3N2/Texas/50/12, В/Massachusetts/2/12 (для 2014/2015 г.).

На протяжении трёх лет наблюдения использовали инактивированную трёхвалентную вакцину Гриппол Плюс с актуальным набором штаммов вируса гриппа А(H1N1), А(H3N2) и В для каж-

дого сезона (НПО «Петровакс Фарм», Россия), одна иммунизирующая доза 0,5 мл содержит не менее чем по 5/5/5 мкг гемагглютинаина подтипов А (H1N1 и H3N2) и типа В производства Эбботт Биолоджикалз Б.В. (Нидерланды), 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний® в фосфатно-солевом буфере [22].

Этическая экспертиза

Исследование одобрено независимыми этическими комитетами ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития РФ (протокол заседания № 08-07/12 от 18.09.2012.), ФГБУ «СарНИИК» Минздравсоцразвития России (протокол заседания № 6/2 от 12.09.2012), ОБУЗ КД (протокол заседания № 10 от 28.09.2012). Каждый участник дал письменное информированное согласие на забор образцов крови.

Статистический анализ

Статистическую обработку выполняли в два этапа. Серологические результаты считали полными при наличии двух парных анализов крови на протяжении трёх лет при условии либо ежегодной вакцинации, либо её отсутствия. Если статус вакцинации менялся либо в результате отказа, либо, наоборот, желания пациента быть привитым хотя бы один раз, либо было собрано меньше четырёх проб крови, серологические данные относили к неполным. На первом этапе оценивали показатели эффективности актуальной вакцины согласно стандартным международным рекомендациям [2] (см. **рис. 1**). Для этого рассчитывали сероконверсию (СК), серопротекцию (СП) и факт сероконверсии (ФСК) у пациентов с полными серологическими данными. Для упрощения выделяли два результата, учитывая вероятность наличия у одного пациента любого из 8 вариантов возможных комбинаций тА для трёх штаммов. Превышение пороговой величины СК или СП рассматривали как серопозитивный ответ (С+). Иммунные ответы, не достигшие этого порога, относили к серонегативным (С–) (**табл. 1**).

На втором этапе использовали дисперсионный анализ для изучения влияния вакцинации, острой респираторной/гриппозной инфекции или их отсутствия на уровень тА. Для этого сравнивали средние величины сероконверсии тА: а) ежегодно; б) хотя бы один раз за 3 года у привитых и пациентов без вакцинации. Достоверность различий оценивали непараметрическим методом с использованием

Сравнительная исходная характеристика пациентов

Признак	Общее исследование			Подысследование					
	ГВ, n = 336	ГС, n = 451	p	всего пациентов			пациенты с полными данными		
				ГВ, n = 100	ГС, n = 135	p	ГВ, n = 29	ГС, n = 33	p
Возраст, m [SE]	65,1 [0,6]	61,9 [0,5]	0,0001	66,2 [1,0]	58,6 [0,8]	0,001	64,5 [1,8]	60,9 [1,7]	0,001
Мужской пол, %	36,3	43,7	0,030	30,2	52,6	0,001	41,4	69,7	0,025
Вакцинация 2011 (данные пациента), %	32,0	8,7	0,001	34,0	3,7	0,001	34,5	0,0	0,001
Курение, %	9,3	14,0	0,040	3,0	14,0	0,004	3,5	21,2	0,037
ИМТ ≥ 30, %	39,0	32,6	0,054	45,0	26,7	0,003	37,9	30,3	0,527
ИМТ, m [SE]	28,6 [0,2]	28,9 [0,3]	0,5	28,2 [0,4]	29,7 [0,5]	0,02	29,0 [1,0]	30,1 [1,0]	0,49
Дислипидемия, %	60,7	55,0	0,103	71,0	66,7	0,479	79,3	75,7	0,739
≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст., %	30,0	33,7	0,267	48,0	26,7	0,001	41,4	33,3	0,513
САД, мм рт.ст., m [SE]	131,8 [0,6]	132,9 [0,7]	0,25	135,6 [1,4]	130,9 [1,4]	0,01	137,2 [2,2]	132,8 [2,3]	0,19
ДАД, мм рт.ст., m [SE]	78,8 [0,4]	81,1 [0,5]	0,0003	84,8 [0,8]	79,2 [0,9]	0,0001	84,0 [1,7]	79,6 [1,8]	0,1
ЧСС ≥ 80 уд./мин, %	10,9	8,9	0,267	14,0	6,7	0,061	10,3	6,1	0,536
ЧСС, уд./мин, m [SE]	71,1 [0,4]	69,8 [0,4]	0,02	71,7 [0,8]	67,4 [0,7]	0,0001	72,4 [1,2]	67,6 [1,2]	0,01
ОРИ в 2011 (данные пациента), %	60,7	66,5	0,083	70,0	57,8	0,055	69,0	60,6	0,492
Алкоголь за 2011, %	48,4	30,2	0,001	62,0	36,3	0,001	65,5	33,3	0,011
ИМ в анамнезе, %	4,4	10,6	0,001	2,0	19,3	0,001	0,0	18,2	0,016
МИ в анамнезе, %	0,8	0,0	0,054	–	–	–	–	–	–
АГ в анамнезе, %	77,6	46,6	0,001	90,0	50,4	0,001	93,1	54,6	0,001

Примечание. ГВ — группа вакцинации, ГС — группа сравнения; p — различия между ГВ и ГС. Данные представлены как среднее и его стандартная ошибка (m [SE]) и как доля (%) признака в группе. ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОРИ — острая респираторная инфекция; ИМ — инфаркт миокарда; МИ — мозговой инсульт; АГ — артериальная гипертония.

критерия χ^2 , считая их статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки показателей эффективности вакцины использовали множественный регрессионный анализ, используя логарифмическую шкалу [23]. Данные, полученные в ходе исследования, анализировали с помощью пакета компьютерных программ SAS (версия 6.12) в лаборатории биостатистики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В сезоны 2012/2013 и 2014/2015 гг. были собраны соответственно 197 и 106 образцов парных и непарных сывороток крови. У 62 больных были получены полные серологические данные. Дан-

ные остальных 179 больных были неполными. Охват вакцинацией пациентов с неполными и полными серологическими данными был 42,6 и 46,8% соответственно и существенно не отличался от общего исследования (41,1%). В ГВ и ГС прослеживали сопоставимые закономерности различий и их отсутствия между больными подысследования и данными общего трёхлетнего наблюдения, за исключением показателей ожирения и артериальной гипертонии, для которых такая закономерность отсутствовала (табл. 2).

Основные результаты исследования

Результаты эффективности вакцины у пациентов с полными данными 3 лет наблюдения пред-

Таблица 3

Сравнение показателей 6-месячной эффективности вакцины при ежегодной вакцинации на протяжении 3 лет

тА РТГА	Группа вакцинации, n = 29		Группа сравнения, n = 33	
	месяц			
	6-й	30-й	6-й	30-й
«С-» < 4 (сероконверсия), %	41,8	79,3	90,9	67,7
< 1:40 (серопротекция), %	17,2	48,3	63,6	66,7
«С+» ≥ 4 (сероконверсия), %	58,6	20,7	9,0	30,3
≥ 1:40 (серопротекция), %	82,8	51,7	36,0	33,0
ФСК, кратность роста, СрГ:				
H1N1	6,5	1,1	1,7	0,8
H3N2	3,8	1,2	1,2	1,5
В	3,0	1,7	1,1	3,3

Примечание. Для показателя «факт сероконверсии» (ФСК) данные представлены в виде отношения среднегеометрических (СрГ) исходных и результирующих величин тА через 6 мес для каждого сезона вакцинации.

ставлены в табл. 3. Так, для СК выявлена закономерность парадоксальной динамики результатов «С-» и «С+». Ежегодная вакцинация приводила к сокращению доли, а её отсутствие, наоборот, к росту «С+» тА. В отношении «С-» данных тА в ГВ и ГС динамика была обратная. Для СП результаты дублировали динамику СК с «С+» и «С-» тА в ГВ. В ГС динамика не выявлено.

ФСК повторял трёхлетнюю динамику серопозитивных результатов предыдущих индексов в ГВ. В ГС такая закономерность отсутствовала. Для H1N1 была отрицательная динамика, для H3N2 её не было, для В зарегистрирован рост величины ФСК. Надо подчеркнуть, что у ФСК есть

принципиальное отличие от двух первых индексов: для расчётов этого показателя используют среднегеометрические значения (СрГ) тА. Оказалось, что между этими исходными данными в ГВ и ГС на первом году наблюдения различия отсутствовали, в то время как в третьем сезоне очередные исходные величины в ГВ стали в 1,4–2,6–2,3 раза выше, чем в ГС, для штаммов вируса гриппа H1N1, H3N2 и В соответственно (табл. 4).

Показатели СК, СП и ФСК при ежегодной иммунизации через 3 года в ГВ формально переставали соответствовать критериям эффективности вакцины, а в ГС выглядели парадоксально, поскольку были бы ожидаемы именно в ГВ. Только динамика исходных данных СрГ величин в обеих группах была логически обоснована и соответствовала факту вакцинации в ГВ и её отсутствию в ГС. Выявленный к 24-му месяцу прирост предвакцинационных (в ГВ) и остаточных (в ГС) СрГ тА по сравнению с их исходным уровнем в начале исследования влиял на чувствительность изучаемых переменных при длительном наблюдении, искажая реальную оценку ежегодной эффективности вакцины. Этот прирост в обеих группах мы решили связать с «накоплением» тА без учёта его механизма появления.

Для проверки гипотезы о «накоплении» тА был выполнен анализ с использованием log-шкалы, позволяющей проследить тенденцию динамики СрГ тА, распределение которых в реальности выходит за пределы крайне малых (менее 1:5) и больших (более 1:2560) величин в обеих группах. В табл. 5 представлены данные СрГ тА всех 235 пациентов без учёта факта вакцинации и перенесённой острой респираторной/гриппозной

Таблица 4

Сравнительная оценка динамики уровня факта сероконверсии через 6 мес. на первом и третьем году исследования в обеих группах у одних и тех же пациентов

тА (СрГ)	Сезон							
	2012 / 2013 (0 и 6 мес.)				2014 / 2015 (24 и 30 мес.)			
	ГВ, n = 29		ГС, n = 33		ГВ, n = 29		ГС, n = 33	
	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
H1N1	11,5	72,7	11,3	20	30,03	33,0	22,2	18,8
H3N2	21	80	20,9	24,2	29,32	36,4	11,1	16,6
В	17,8	53,3	21,3	23,2	19,5	32,3	8,3	27,4

Примечание. Исходные данные 2014/2015 г. получены в предвакцинационный период в группе вакцинации (ГВ) и аналогичные сроки в группе сравнения (ГС). Данные представлены в среднегеометрических величинах.

Динамика величин СрГ тА у пациентов с неполными (для $n = 197$, $n = 106$) и полными ($n = 47$) серологическими данными без учёта вмешательства

тА	СрГ значение [MSE] в log-шкале*				
	Дата забора крови				n = 47
	2012/2013, n = 197		2014/2015, n = 106		
	2012 (исходно)	2013 (через 6 мес.)	2014 (исходно через 24 мес.)	2015 (через 30 мес.)	Δ, (между 30-м и 6-м мес.)
H1N1	-1,97 [1,19]	-0,86 [1,41]	0,44 [2,54]	0,58 [2,58]	0,71 [1,55]
H3N2	-1,60 [1,15]	-0,89 [1,11]	0,07 [2,48]	0,43 [2,59]	-0,23 [1,27]
B	-1,63 [0,73]	-1,05 [0,77]	-0,20 [2,48]	0,54 [2,48]	-0,49 [1,09]

Примечание. * — данные представлены в log-шкале как среднегеометрическое значение (СрГ) и среднеквадратичная ошибка ([MSE]), где смещение показателя в сторону нуля означает рост его величины; Δ — величина прироста СрГ тА между 30-м и 6-м мес. среди пациентов с полными серологическими данными (тех, кто сдавал кровь в оба сезона и не менял свой статус по отношению к вакцинации на протяжении всего исследования).

инфекции. Величину прироста СрГ тА удалось выявить у 47 (75%) пациентов с полными данными, что указывало на правомочность рассуждений о факте «накопления» тА.

Чтобы определить, чей вклад в «накопление» тА — вакцинации или перенесённой ОРИ — являлся наиболее весомым, был проведён дисперсионный анализ. В табл. 6 представлена трёхлетняя 6-месячная динамика величины СК в зависимости от вакцинации (1–3) и от перенесённой ОРИ (4–7). У пациентов с неполными данными факт иммунизации достоверно выявлял различия между вакцинированными пациентами (2, 3) и непривитыми (1) лишь на первом году наблюдения ($p = 0,0001$), тогда как наличие ОРИ (5–7) или её отсутствие (4) достоверно не влияли на различие между уровнем СК ни на первом, ни на третьем году наблюдения.

Главной находкой нашего анализа стала величина прироста СК (ΔСК) за 3-летний период. Среди пациентов с полными данными ΔСК была выявлена у 47 участников. Оказалось (рис. 2), что у непривитых пациентов (А) эта дельта была достоверно больше, чем у пациентов, ежегодно вакцинированных (Б) ($p = 0,002$ для штамма H1N1 и $p = 0,005$ для штамма H3N2). Однако графически логарифмическая шкала позволила показать, что по характеру распределения тА (В) ΔСК у ежегодно иммунизированных (Б) была гомогенной, другими словами, более устойчивой по сравнению с крайне разбросанными аналогичными

показателями пациентов, никогда не подвергавшихся вакцинации (А) (см. рис. 2). Нерегулярная вакцинация (2) (см. табл. 6) и факт перенесённой острой респираторной/гриппозной инфекции (Г, Д) за этот период времени достоверно не влияли на уровень ΔСК (Е).

Обсуждение

Оценка эффективности повторной вакцинации крайне сложна из-за парадоксальных результатов серологических данных. Параметры иммуногенности вакцины, введённой впервые, показывают заявленную лицензионную эффективность. Но, как демонстрируют наши результаты, при повторных прививках против сезонного гриппа показатели СК, СПи ФСК перестают отличаться от их предвакцинальных значений, и таким образом возникает серьёзная проблема их интерпретации. Показатели эффективности вакцины на третий год наблюдения по формальному признаку уступали результатам первого года в двух разных по дизайну исследованиях одной и той же вакцины (табл. 7).

В то же время более сложный дисперсионный анализ в логарифмическом исчислении выявил прирост СК, тем самым, наоборот, продемонстрировал тенденцию «накопления» тА в результате регулярной иммунизации.

Надо подчеркнуть, что результаты представленного проспективного исследования, основанные на стандартном принципе анализа, не противоречат данным других авторов, кото-

Таблица 6

Сравнительный анализ влияния частоты вакцинации и заболеваемости острой респираторной/гриппозной инфекцией на величину 6-месячной сероконверсии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией за 3 года исследования

Влияние вакцинации (1, 2, 3) и перенесённой острой респираторной/гриппозной инфекции (4, 5, 6, 7)	СрГ значение [SE] в log-шкале*		
	СК через 6 мес., тА		ΔСК (только для полных данных)
	сезон вакцинации, число пациентов		
	2012/2013, n = 195	2014/2015, n = 101	2012/2013 и 2014/15, n = 47
(1) Отсутствие вакцинации			
H1N1	-3,95 [0,13] • -2,74 [0,43] ■	0,20 [0,34] †	
H3N2	-4,11 [0,08] • -2,32 [0,42] ■	0,73 [0,29] ‡	
В	-4,27 [0,07] • -2,05 [0,39] ■	0,95 [0,30] ■	
(2) Наличие хотя бы 1 вакцинации			
H1N1	-2,45 [0,13] •• -1,25 [1,45] ■	0,19 [1,46] ■	
H3N2	-2,95 [0,24] • -1,59 [1,49] ■	-0,99 [1,35] ■	
В	-3,29 [0,21] • -1,64 [1,45] ■	-0,79 [1,54] ■	
(3) Наличие трёх вакцинаций			
H1N1	-2,78 [0,16] • -1,81 [0,43] ■	-1,42 [0,32] †	
H3N2	-3,34 [0,11] • -1,64 [0,46] ■	-0,67 [0,32] ‡	
В	-3,61 [0,09] • -1,55 [0,42] ■	0,01 [0,33] ■	
Случаи острой респираторной/гриппозной инфекции:			
(4) отсутствие			
H1N1	-3,06 [0,21] ■ -1,60 [0,65] ■	-0,22 [0,59] ■	
H3N2	-3,60 [0,14] ■ -1,65 [0,65] ■	-0,63 [0,55] ■	
В	-3,80 [0,12] ■ -1,73 [0,62] ■	0,15 [0,61] ■	
(5) один			
H1N1	-3,29 [0,17] ■ -1,78 [0,69] ■	-0,35 [0,57] ■	
H3N2	-3,48 [0,11] ■ -1,65 [0,69] ■	-0,41 [0,52] ■	
В	-3,80 [0,10] ■ -1,36 [0,67] ■	-0,19 [0,19] ■	
(6) два			
H1N1	-3,04 [0,22] ■ -1,90 [0,67] ■	-0,77 [0,63] ■	
H3N2	-3,48 [0,15] ■ -1,98 [0,69] ■	0,03 [0,61] ■	
В	-3,68 [0,12] ■ -1,51 [0,66] ■	0,61 [0,65] ■	
(7) три			
H1N1	-2,84 [0,28] ■ -2,46 [0,97] ■	-0,01 [0,78] ■	
H3N2	-3,30 [0,18] ■ -2,13 [0,98] ■	-0,25 [0,71] ■	
В	-3,61 [0,15] ■ -2,38 [0,91] ■	-0,34 [0,77] ■	

Примечание.* — данные представлены в log-шкале как среднегеометрическое значение и стандартная ошибка; ΔСК — величина прироста результатов 6-месячной сероконверсии между двумя сезонами у пациентов с полными серологическими данными. Показаны достоверность различий при наличии и отсутствии факта вакцинации и острой респираторной/гриппозной инфекции для всех данных: • — $p = 0,0001$; •• — $p = 0,0003$; ■ — $p > 0,05$; и для полных данных: † — $p = 0,002$; ‡ — $p = 0,005$.

рые считают, что повторные вакцинации могут уменьшать ответ антител к гемагглютинуину, даже после поправки на их предвакцинальный уровень [8]. Двукратное снижение к 18-му месяцу тА к H3N2 и после двух повторных вакцинаций 2004/2005 и 2005/2006 гг. и более низкое значение СрГ величин ($p = 0,001$) у повторно (против однократно) привитых участников исследования, полученное в клиническом исследовании [14], повторяло результаты когортного [15, 16] исследования тех же авторов. Они регистрировали аналогичную закономерность динамики тА к H3N2. При однократной вакцинации уровень тА был значительно выше ($p = 0,03$), чем при повторной иммунизации. Такие же результаты были получены среди привитых работников здравоохранения при оценке связи между величиной роста СрГ тА и числом предшествующих вакцинаций (до 4). Оказалось, что в отсутствии предыдущих вакцинаций рост тА был 6,2 (95% ДИ 3,4–11,3), при наличии одной предыдущей вакцинации он составлял уже 4,3 (95% ДИ 3,3–5,5), а четыре предыдущие вакцинации приводили к тому, что рост был лишь 2,3 (95% ДИ 2,1–2,6) [17]. Такое торможение роста мы первоначально связали с увеличением предвакцинальных исходных величин СрГ тА. Но выявленная ΔСК у 75% пациентов с полными данными указывает и на «накопление» тА РТГА. Это «накопление» среди ежегодно привитых отличалось более устойчивым, узким диапазоном тА, тогда как среди лиц, не привитых ни разу за 3 года, оно было с большим разбросом серологических ответов. Именно эта находка натолкнула нас на мысль об отсутствии противоречий в работах О. Решетникова и В. Гуревич [5, 10]. Именно факт вакцинации определял значительно реже встречавшиеся высокие тА к H1N1 и H3N2 у лиц, перенёвших острый инфаркт миокарда [5]. Именно отсутствие вакцинации определяло высокий уровень аналогичных тА у 60% пациентов с прогрессирующим атеросклерозом [10].

Вторая причина выявленного феномена, согласно нашим данным, для тА к штаммам вируса гриппа А может быть связана с использованием рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения вакцин с одним и тем же штаммом H1N1 на протяжении 3 лет и одним и тем же

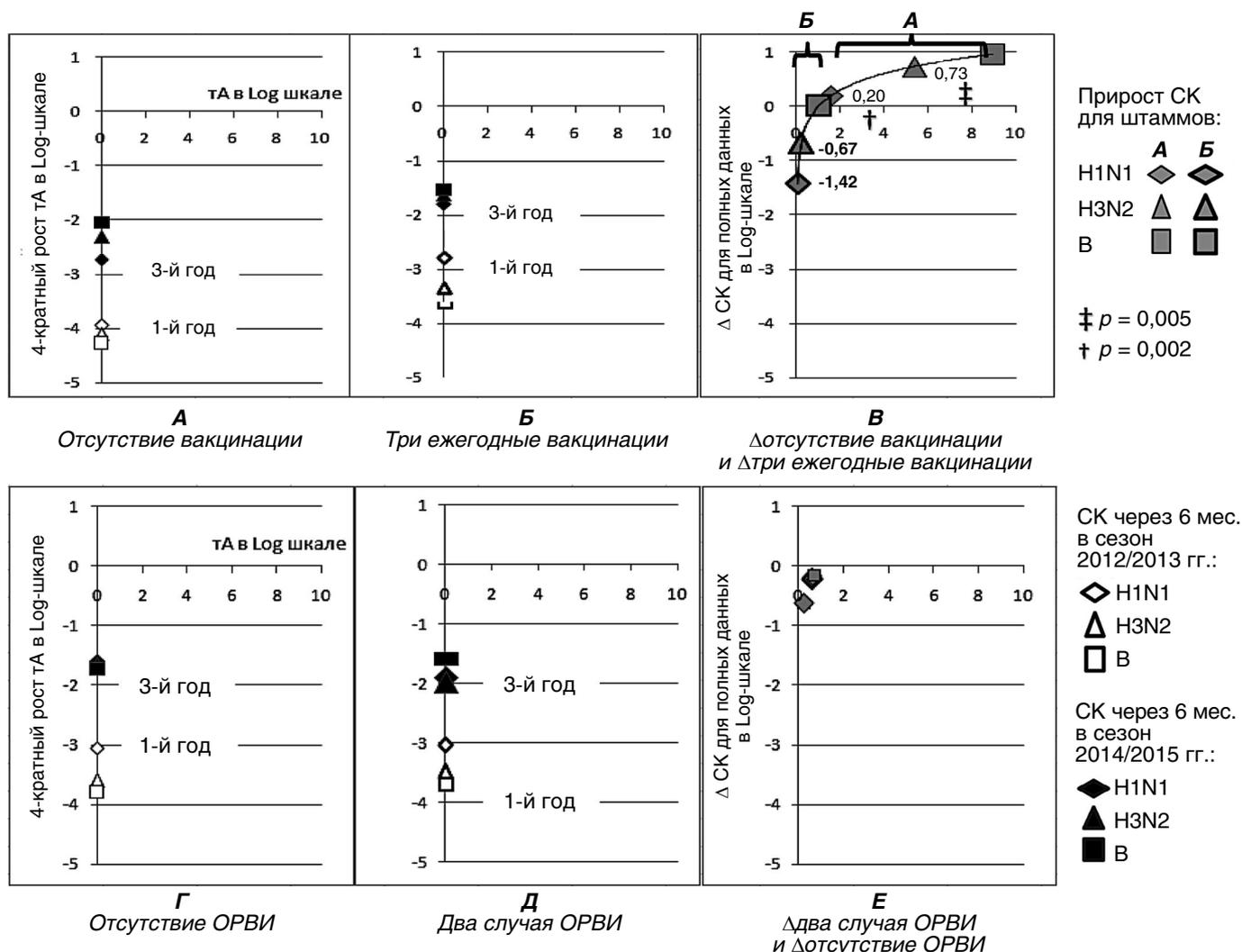


Рис. 2. (Дополнение к табл. 6). Визуализация динамики сероконверсии (СК) за период с 2012 по 2015 г. в зависимости: **А** — от отсутствия вакцинации; **Б** — трёх ежегодных вакцинаций и величины прироста СК между первым и третьим годом (**В**). **Г**, **Д**, **Е** — аналогичная динамика в зависимости от отсутствия острой респираторной/гриппозной инфекции, перенесённых 2 случаев острой респираторной/гриппозной инфекции одним пациентом и величины прироста СК между первым и третьим годом. Показаны только величины достоверных различий.

Таблица 7

Сравнение разных подходов в анализе эффективности вакцины на примере результатов исследования разовой вакцинации и исследования ежегодной вакцинации

Иммуногенность Гриппол Плюс	Исследование		
	рандомизированное двойное слепое контролируемое в параллельных группах сравнения [22]	длительное сравнительное проспективное данной публикации	
		2007/2008	2012/2013
	возрастная группа, лет		
	18–55 18–27	20–89	20–89
Серопротекция	76–95%	82,8%	51,7%
Сероконверсия	73–95%*	58,6%**	20,7%**
Факт сероконверсии	6,7–23,6	6,3–3,0	1,1–1,7
Статус здоровья	Здоровые лица	Сердечно-сосудистые заболевания	

Примечание.* — в анализ включены только исходно серонегативные лица, согласно [2, 7]; ** — в анализ включены все исходные данные (как серонегативные, так и серопозитивные).

Рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения эталоны штаммов вируса гриппа для создания вакцины в период 2011/2012–2014/2015 гг.

Штамм для ТВВ	Период, годы			
	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015
A(H1N1)pdm09	California/7/2009 X-179A/X-181A	California/7/2009 X-179A/X-181A	California/7/2009 X-179A/X-181A	California/7/2009 X-179A/X-181A
A(H3N2)	Perth/16/2009 Victoria/10/2009 X-187	Victoria/361/2011 IVR-165 ^a	Texas/50/2012 ^a X-223A ^a	Texas/50/2012 ^a X-223A ^a
B (Yamagata)	–	Wisconsin/1/2010 Hubei-Wujiagang/158/2009 BX-39	Massachusetts/2/2012 BX51B	Massachusetts/2/2012 BX51B

Примечание. ТВВ — трёхвалентная вакцина. ^a — эти межсезонные H2N3 штаммы считали антигенно связанными вирусами, несмотря на изменение названия штамма [8, представлено с сокращением].

штаммом H3N2 в период последних 2 лет нашего исследования (табл. 8).

Важно подчеркнуть существование сложности интерпретации результатов с учётом возраста — вероятной третьей причиной феномена «накопления». Принято считать, что с возрастом эффективность вакцины падает за счёт дегенеративных изменений вилочкой железы [24, 25]. Предположение, что сниженный ответ тА в старшей возрастной группе может быть следствием повторной вакцинации, а не возрастной иммунной инволюцией, было изучено с помощью сравнения поствакцинальных тА у 20–40-летних и здоровых лиц в возрасте 65 лет и старше, не подвергавшихся в предшествующие 2 года вакцинации до включения в исследование [26]. Увеличение числа повторных вакцинаций приводило к нивелированию влияния возраста на величину СрГ тА. Исследователи перестали проследивать после двух и более прививок (3 максимально) динамику почти двукратного роста поствакционных СрГ тА у молодых по сравнению с пожилыми при равных уровнях предвакционных значений СрГ тА первой вакцинации. Таким образом, отрицательное влияние возраста на уровень тА исчезало после регулярной вакцинации. Аналогичный результат 12-месячного наблюдения был получен на выборке непривитых железнодорожных служащих из общей популяции. Были проанализированы исходные СрГ тА и через 12 мес. до начала сезона гриппа для оценки величины естественного им-

мунитета. Перенесённая инфекция давала СрГ уровень тА, ассоциированный с 50% вероятным защитным порогом (титры 1:40 и выше), равный 40,8 [95% ДИ 29,3–70,7] для лиц моложе 30 лет, который с возрастом уменьшался до 8,9 [95% ДИ 15,3–84,7] для категории лиц 50 лет и старше [18]. Закономерности анализа наших данных тА в ГС совпадают с результатами старшей возрастной группы непривитых лиц [18]. Вероятно, это наблюдение связано именно с «накопительным» эффектом тА, более выраженным у лиц старших возрастных групп [27]. Кроме того, необходимо отметить, что наши результаты не подтверждают положение о более кратковременном защитном уровне тА у вакцинированных пожилых по сравнению с более молодыми (< 60 лет) [25]. Средний возраст привитых пациентов в нашем исследовании был 65,7 [65,7 ± 12,4] года против 62,9 [62,9 ± 10,8] ($p = 0,0007$) у невакцинированных участников [28].

В силу сложных механизмов защиты при регулярной вакцинации авторы исследования FLUREC также полагают, что протективный уровень тА может оказаться даже ниже [18], чем принято считать при использовании традиционной оценки эффективности вакцины [2]. Кроме того, выявленная в нашем исследовании тенденция «накопительной» динамики тА снимает ограничения анализа по срокам наблюдения. Ответ на вопрос о существовании защитных «сердечно-сосудистых» тА у пациентов в долгосрочных

кардиологических исследованиях может быть получен при применении логарифмического исчисления. Даже с учётом ряда ограничений представленной работы (отсутствие рандомизации и верификации диагноза гриппа) и дисперсионного анализа (игнорирование градации серопозитивных и серонегативных результатов) изучение данных таких наблюдательных программ необходимо для ведения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Подводя итоги, необходимо подчеркнуть еще раз, что анализ эффективности вакцины у одного и того же пациента при её ежегодном применении крайне сложен из-за проблем с интерпретацией полученных результатов. Каждая ежегодная предшествующая иммунизация влияет на расчёт показателей эффективности вакцины за счёт роста предвакцинальных тА РТГА. Сравнивая полученные нами данные с результатами работ других авторов, были выявлены аналогичные закономерности динамики тА РТГА. Среди 75% пациентов с полным набором лабораторных данных удалось выявить феномен «накопления» тА РТГА, используя логарифмическое исчисление. Мы рассмотрели три причины этой находки. Во-первых, только регулярная ежегодная вакцинация оказывала достоверное влияние на наиболее устойчивый и гомогенный прирост СК. Во-вторых, этот феномен лучше всего проявлялся для штамма A(H1N1)pdm09California/7/2009/X-179/X-181A, который ежегодно входит в рецептуру противогриппозной вакцины после 2009 г. В-третьих, в условиях регулярной вакцинации пожилых пациентов нашего исследования исчезло отрицательное влияние возраста на уровень тА РТГА, что было описано ранее в других работах. Выявленная тенденция «накопительной» динамики тА РТГА требует проверки гипотезы о взаимосвязи её величины и частоты сердечно-сосудистых событий у кардиологических пациентов.

Заключение

Недооценённая в прямом смысле роль вакцинации против сезонного гриппа в профилактике заболеваемости и смертности больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в сезон эпиде-

мии гриппа является сдерживающим фактором в её повсеместном применении в кардиологической практике. Принцип логарифмического исчисления помогает преодолеть ограничения традиционного анализа. Повторная шестимесячная динамика за 3 года наблюдения продемонстрировала тенденцию «накопления» тА РТГА у ежегодно привитых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и связанный с ним характер серологического ответа. Данное направление представляет собой теоретический и практический интерес в профилактической кардиологии.

Дополнительная информация

Финансирование. Статья подготовлена на основе материалов исследования, выполненного при финансовой поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

Конфликт интересов. В статье изложена позиция авторов, которая может отличаться от позиции «Петровакс Фарм».

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность своим коллегам — руководству и врачам поликлиник городов Иваново и Саратова, без участия которых написание этой статьи было бы невозможным.

Funding. The article was prepared on the basis of materials from a study conducted with financial support from NPO Petrovax Pharm.

Conflict of interest. The article presents the position of the authors, which may differ from the position of Petrovax Pharm.

Authors contribution. All authors made a significant contribution to the search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Acknowledgements. The authors express their deep gratitude to our colleagues — the management and doctors of polyclinics in the cities of Ivanovo and Saratov, without whose participation this article would have been impossible.

ЛИТЕРАТУРА

- Davis M.M., Taubert K., Benin A.L., et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association / American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(7):1498-1502. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.004.
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit (EMA), CPMP/BWP/214/96. London; 1997.
- Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J., et al. Risk of Myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611-2618. doi: 10.1056/NEJMoa041747.
- LeBras M.H., Barry A.R. Influenza vaccination for secondary prevention of cardiovascular events: a systematic review. *Can J Hosp Pharm*. 2017;70(1):27-34.
- Решетников О.В., Курилович С.А., Никитин Ю.П. Возможная роль вируса гриппа при атеросклероз-ассоциированных заболеваниях: насколько эффективна превенция? // *Атеросклероз*. – 2012. – Т.8. – №1. – С. 27–35.
- Sridhar S., Begom S., Henschler K., et al. Longevity and determinants of protective humoral immunity after pandemic influenza infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):325-332. doi: 10.1164/rccm.201410-1798OC.
- Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть 2 / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2013. – 212 с.
- Belongia E.A., Skowronsky D.M., McLean H.Q., et al. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(7):723-736. doi: 10.1080/14760584.2017.1334554.
- Smith D.J., Forrest S., Ackley D.H., Perelson A.S. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *PNAS*. 1999;96(24):14001-14006. doi: 10.1073/pnas.96.24.14001.
- Гуревич В.С., Плесков В.М., Левая М.В., и др. Инфекция вирусами гриппа при прогрессирующем атеросклерозе // *Кардиология*. – 2002. – Т.42. – №7. – С. 21–24.
- Auer J., Leitinger M., Berent R., et al. Influenza A and B IgG seropositivity and coronary atherosclerosis assessed by angiography. *Heart Disease*. 2002;4(6):349-354. doi:10.1097/01.HDX.0000038560.97526.1D.
- Guan X., Yang W., Sun X., et al. Association of influenza virus infection and inflammatory cytokines with acute myocardial infarction. *InflammRes*. 2012;61(6):591-598. doi: 10.1007/s00011-012-0449-3.
- Brydak L.B., Romanowska M., Nowak I., et al. Antibody response to influenza vaccine in coronary artery disease: A sub-study of the FLUCARD study. *Med Sci Monit*. 2009;15(7):PH85-91. doi: 10.1164/rccm.201410-1798OC.
- Petrie J.G., Naleway A., Fry A.M., et al. Effects of repeated annual inactivated influenza hemagglutinin and neuraminidase following one or two years of influenza vaccination. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1914-1922. doi: 10.1093/infdis/jiv313.
- Ohmit E.S., Petrie J.G., Malosh R.E., et al. Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2012-2013 season: assessments of prior vaccination and serologic susceptibility. *J Infect Dis*. 2015;211(10):1519-1528. doi: 10.1093/infdis/jiu650.
- Ohmit E.S., Petrie J.G., Malosh R.E., et al. Substantial influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2013-2014 influenza season, when 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus predominated. *J Infect Dis*. 2016;213(8):1229-1236. doi:10.1093/infdis/jiv563.
- Thompson M.G., Naleway A., Fry A.M., et al. Effects of repeated annual inactivated influenza vaccination among healthcare personnel on serum hemagglutinin inhibition antibody response to A/Perth/16/2009(H3N2)-like virus during 2010–2011. *Vaccine*. 2016;34(7):981-988. doi: 10.1093/infdis/jiv563.
- Delabre R.M., Salez N., Lemaitre M., et al. Antibody persistence and serological protection among seasonal 2007 influenza A(H1N1) infected subjects: Results from the FLUREC cohort study. *Vaccine*. 2015;33(49):7015-7021. doi: 10.1080/14760584.2017.1334554.
- Delabre R.M., Salez N., Lapidus N., et al. Immunity against influenza A(H1N1) infection is determined by age at the time of initial strain circulation. *Epidemiol Infect*. 2017;145(1):141-147. doi: 10.1080/14760584.2017.1334554.
- Steg Ph.G., Ducrocq G. Future of the prevention and treatment of coronary artery disease. *Circ J*. 2016;80(5):1067-1072. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0266.
- Платонова Е.В., Горбунов В.М., Белова Е.Н., и др. Вакцинопрофилактика сезонного гриппа у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Аспекты трехлетнего наблюдения: охват вакцинацией и оценка ее безопасности // *Профилактическая медицина*. – 2015. – Т.18. – №6. – С.13–18. doi: 10.17116/profmed201518613-18.
- Войцеховская Е.М., Вакин В.С., Васильева А.А., и др. Результаты анализа иммуногенности новой гриппозной вакцины Гриппол® плюс // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2009. – №1. – С. 40–45.
- Nauta J.J. Eliminating bias in the estimation of the geometric mean of HI titres. *Biologicals*. 2006;34(3):183-186. doi: 10.1016/j.biologicals.2005.09.001.
- Loukov D., Naidoo A., Bowdish D.M. Immunosenescence: implications for vaccination programs in the elderly. *Vaccine: Development and Therapy*. 2015;5:17-29. doi: 10.2147/VDT.S63888.
- Goodwin K., Viboud C., Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(11):1159-1169. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.08.105.
- Mosterin H.A., McElhaney J., Fonville J.M., et al. The confounded effects of age and exposure history in response to influenza vaccination. *Vaccine*. 2016;34(4):540-546. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.058.
- Skowronski D.M., Hottes T.S., McElhaney J.E., et al. Immunoepidemiologic correlates of pandemic H1N1 surveillance observations: higher antibody and lower cell-mediated immune responses with advanced age. *J Inf Dis*. 2011;203(2):158-167. doi: 10.1093/infdis/jiq039.
- Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., и др. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – Т.12. – №6. – С. 703–710. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710.

R E F E R E N C E S

- Davis MM, Taubert K, Benin AL, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association / American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(7):1498-1502. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.004.
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit (EMA), CPMP/BWP/214/96. London; 1997.
- Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of Myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611-2618. doi: 10.1056/NEJMoa041747.
- Le Bras MH, Barry AR. Influenza vaccination for secondary prevention of cardiovascular events: a systematic review. *Can J Hosp Pharm*. 2017;70(1):27-34.
- Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Nikitin YuP. A possible role of influenza virus in atherosclerosis-associated diseases: is prevention effective? *Atherosclerosis*. 2012;8(1):27-35. (In Russ).
- Sridhar S, Begom S, Hoschler K, et al. Longevity and determinants of protective humoral immunity after pandemic influenza infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):325-332. doi: 10.1164/rccm.201410-1798OC.
- Rukovodstvo po provedeniyu klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (immunobiologicheskkiye lekarstvennyye preparaty). Part two. Ed. by A.N. Mironov. Moscow: Grifi K; 2013. 212 p. (In Russ).
- Belongia EA, Skowronsky DM, McLean HQ, et al. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness: review of evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(7):723-736. doi: 10.1080/14760584.2017.1334554.
- Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *PNAS*. 1999;96(24):14001-14006. doi: 10.1073/pnas.96.24.14001.
- Gurevich VS, Pleskov VM, Levaia MV, et al. Influenza virus infection in progressing atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2002;42(7):21-24. (In Russ).
- Auer J, Leitinger M, Berent R, et al. Influenza A and B IgG seropositivity and coronary atherosclerosis assessed by angiography. *Heart Disease*. 2002;4(6):349-354. doi: 10.1097/01.HDX.0000038560.97526.1D.
- Guan X, Yang W, Sun X, et al. Association of influenza virus infection and inflammatory cytokines with acute myocardial infarction. *Inflamm Res*. 2012;61(6):591-598. doi: 10.1007/s00011-012-0449-3.
- Brydak LB, Romanowska M, Nowak I, et al. Antibody response to influenza vaccine in coronary artery disease: A substudy of the FLUCARD study. *Med Sci Monit*. 2009;15(7):PH85-91. doi: 10.1164/rccm.201410-1798OC.
- Petrie JG, Naleway A, Fry AM, et al. Effects of repeated annual inactivated influenza hemagglutinin and neuraminidase following one or two years of influenza vaccination. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1914-1922. doi: 10.1093/infdis/jiv313.
- Ohmit ES, Petrie JG, Malosh RE, et al. Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2012-2013 season: assessments of prior vaccination and serologic susceptibility. *J Infect Dis*. 2015;211(10):1519-1528. doi: 10.1093/infdis/jiu650.
- Ohmit ES, Petrie JG, Malosh RE, et al. Substantial influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2013-2014 influenza season, when 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus predominated. *J Infect Dis*. 2016;213(8):1229-1236. doi: 10.1093/infdis/jiv563.
- Thompson MG, Naleway A, Fry AM, et al. Effects of repeated annual inactivated influenza vaccination among healthcare personnel on serum hemagglutinin inhibition antibody response to A/Perth/16/2009(H3N2)-like virus during 2010-2011. *Vaccine*. 2016;34(7):981-988. doi: 10.1093/infdis/jiv563.
- Delabre RM, Salez N, Lemaitre M, et al. Antibody persistence and serological protection among seasonal 2007 influenza A(H1N1) infected subjects: Results from the FLUREC cohort study. *Vaccine*. 2015;33(49):7015-7021. doi: 10.1080/14760584.2017.1334554.
- Delabre RM, Salez N, Lapidus N, et al. Immunity against influenza A(H1N1) infection is determined by age at the time of initial strain circulation. *Epidemiol Infect*. 2017;145(1):141-147. doi: 10.1080/14760584.2017.1334554.
- Steg PhG, Ducrocq G. Future of the prevention and treatment of coronary artery disease. *Circ J*. 2016;80(5):1067-1072. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0266.
- Platonova EV, Gorbunov VM, Belova EN, et al. Vaccination prevention seasonal influenza in patients with cardiovascular diseases. Aspects of the three-year follow-up: vaccination coverage and safety evaluation. *The Russian journal of preventive medicine*. 2015;18(6):13-18. (In Russ). doi: 10.17116/profmed201518613-18.
- Voytsekhovskaya EM, Vakin VS, Vasil'yeva AA, et al. Rezul'taty analiza immunogennosti novoy grippoznoy vaksiny Grippol® plyus. *Epidemiology & Vaccinal prevention*. 2009;(1):40-45. (In Russ).
- Nauta JJ. Eliminating bias in the estimation of the geometric mean of HI titres. *Biologicals*. 2006;34(3):183-186. doi: 10.1016/j.biologicals.2005.09.001.
- Loukov D, Naidoo A, Bowdish DM. Immunosenescence: implications for vaccination programs in the elderly. *Vaccine: Development and Therapy*. 2015;5:17-29. doi: 10.2147/VDT.S63888.
- Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;(24):1159-1169. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.08.105.
- Mosterin HA, McElhaney J, Fonville JM, et al. The confounded effects of age and exposure history in response to influenza vaccination. *Vaccine*. 2016;34(4):540-546. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.058.
- Skowronski DM, Hottes TS, McElhaney JE, et al. Immuno-epidemiologic correlates of pandemic H1N1 surveillance observations: higher antibody and lower cell-mediated immune responses with advanced age. *J Inf Diseases*. 2011;203(2):158-167. doi: 10.1093/infdis/jiq039.
- Boytsov SA, Loukianov MM, Platonova EV, et al. Efficiency of influenza vaccination in patients with circulatory system diseases under dispensary observation in outpatient clinics: prospective follow-up monitoring data. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;12(6):703-710. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710.

* **Платонова Елена Вячеславовна**, к.м.н., ст.н.с. [**Elena V. Platonova**, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3 [**address:** 10, b. 3, Petroverigsky Lane, 101990, Moscow, Russia]; **e-mail:** Eplatonova@gnicpm.ru, **SPIN-код:** 8255-2796, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3506-6168>

Деев Александр Дмитриевич, к.ф.-м.н., в.н.с. [**Alexander D. Deev**, PhD in Mathematics and Physics]; **e-mail:** Adeev@gnicpm.ru, **SPIN-код:** 2897-1287, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7669-9714>

Горбунов Владимир Михайлович, д.м.н., профессор [**Vladimir M. Gorbunov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** Vgorbunov@gnicpm.ru, **SPIN-код:** 5111-1303, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5195-8997>

Назарова Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор [**Olga A. Nazarova**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** oanazarova@mail.ru, **SPIN-код:** 6135-6646, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6920-0874>

Белова Ольга Анатольевна, врач-кардиолог [**Olga A. Belova**, MD]; **e-mail:** bel_olga@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7164-0086>

Фурман Николай Викторович, к.м.н. [**Nikolai V. Furman**, MD, PhD]; **e-mail:** furman.nikolay@gmail.com, **SPIN-код:** 3322-2020, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5686-6431>

Долотовская Полина Владимировна, к.м.н. [**Polina V. Dolotovskaya**, MD, PhD]; **e-mail:** povladol@yandex.ru, **SPIN-код:** 8240-2328, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7515-1722>

Миронова Александра Александровна, врач-кардиолог [**Alexandra A. Mironova**, MD]; **e-mail:** mironova.alexandra88@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4475-8908>

Довгалецкий Павел Яковлевич, д.м.н., профессор [**Pavel Ya. Dovgalevsky**, MD, PhD, Professor]; **SPIN-код:** 8706-9604, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6846-6219>

Лукьянов Михаил Михайлович, к.м.н. [**Michail M. Loukianov**, MD, PhD]; **e-mail:** MLoukianov@gnicpm.ru, **SPIN-код:** 6842-9870, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5784-4525>

Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [**Sergey A. Boytsov**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences]; **e-mail:** info@cardioweb.ru, **SPIN-код:** 7961-5520, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 27.07.2020

Принята к печати 16.09.2020

Received 27.07.2020

Accepted 16.09.2020