

Volume 25 • Issue 2 • 2020

ISSN 1560-9529 (Print)
ISSN 2411-3026 (Online)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ и инфекционные болезни

Epidemiology
and Infectious
Diseases

Том 25 • № 2 • 2020

ISSN 1560-9529



9 771560 952009



ЭКО • ВЕКТОР

Онлайн Академия «Эко-Вектор»

Расскажем всё, что нужно знать о публикациях в научных журналах!
Мы мотивируем ученого на подвиги!

Приглашаем авторов научных статей, рецензентов, членов редакционных коллегий и всех, кто заинтересован, на онлайн курсы:

1. «Публикации в международных научных журналах»

Преподаватели: Сергей Адонин, Максим Юркин.
5 модулей: онлайн-занятия, тесты, практические задания.
Программа 16 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.

2. «Основы академического письма» на английском языке

Преподаватель: Женя Бакин.
4 модуля с практическими онлайн занятиями.
Программа 8 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.

3. «Школа научного редактора»

Преподаватели: Руслан Сайгитов, Юрий Филиппов.
5 модулей теории и практики: онлайн-занятия, тесты, практические задания.
Программа 16 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.

4. «Статистика в научной публикации»

Преподаватель: Сергей Мильников.
6 модулей: онлайн-занятия, тесты, практические задания.
Программа 18 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.



Ознакомиться с программой курса и записаться можно на сайте: <https://school.ecovector-academy.com/courseacademy> или по QR-коду

УЧРЕДИТЕЛЬ

ОАО «Издательство

«Медицина»»

ЛР № 010215 от 29.04.1997 г.

Издатель:

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Почтовый адрес

191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулочек, д. 3,
литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

Журнал индексируется:

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел.: +7 495 308 83 89

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Зав. редакцией

Елена Андреевна Филиппова

E-mail: infj@eco-vector.com

Подписка на печатную версию через интернет:

www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Подписка на электронную версию журнала: www.elibrary.ru, <https://journals.eco-vector.com/1560-9529>

Индекс по каталогу

"Пресса России": 43184

Редактор, корректор *М.Н. Шошина*

Обработка графического материала, вёрстка *Ф.А. Игнащенко*

Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. 25(2). С. 45–108.

Сдано в набор 15.07.2020

Подписано в печать 10.08.2020

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Печ. л. 5,5. Усл. печ. л. 5,39.

Уч.-изд. л. 5,75. Тираж 500 экз.

Заказ № 0-8666-1v

Отпечатано в типографии Михаила Фурсова.
196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 69.
Тел.: +7 812 646 33 77

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2020

Все права защищены.

Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

ISSN 1560-9529 (Print)
ISSN 2411-3026 (Online)

Эпидемиология и инфекционные болезни

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1996 году

Том 25 • № 2 • 2020

МАРТ-АПРЕЛЬ

Главный редактор В.В. НИКИФОРОВ,
доктор мед. наук, профессор

Заместитель В.Б. БЕЛОБОРОДОВ,
главного редактора доктор мед. наук, профессор

Научный редактор В.А. МАЛОВ,
доктор мед. наук, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

М.Г. АВДЕЕВА, доктор мед. наук, профессор

М.Д. АХМЕДОВА, доктор мед. наук, профессор

Н.М. БЕЛЯЕВА, доктор мед. наук, профессор

А.М. БРОНШТЕЙН, доктор мед. наук, профессор

Е.И. БУРЦЕВА, доктор мед. наук, профессор

А.М. БУТЕНКО, доктор мед. наук, профессор

Е.В. ВОЛЧКОВА, доктор мед. наук, профессор

А.А. ГОЛУБКОВА, доктор мед. наук, профессор

С.С. КОЗЛОВ, доктор мед. наук, профессор

И.В. НИКОЛАЕВА, доктор мед. наук, доцент

Т.Г. СУРАНОВА, кандидат мед. наук, профессор

Г.Р. ХАСАНОВА, доктор мед. наук, профессор

Ю.Н. ХОМЯКОВ, кандидат мед. наук,

доктор биол. наук,

О.В. ШАМШЕВА, доктор мед. наук, профессор

М.З. ШАХМАРДАНОВ, доктор мед. наук, профессор

Журнал «Эпидемиология и инфекционные болезни» включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации статей, содержащих материалы докторских диссертаций.



FOUNDER
Izdatel'stvo "MEDITSINA"
LR №010215, 29.04.1997

PUBLISHER
LLC «Eco-Vector»

ADDRESS:
office 1H, 3 liter A, Aptekarsky
pereulok, 191186, Saint Petersburg,
Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

The journal indexing in:

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodical Directory
- WorldCat

ADVERTISEMENT CONTACT:

Irina Sapsay
Phone: +7 495 308 83 89

The content of the advertisements
is the advertiser's responsibility.

Managing Editor

Elena A. Philippova

E-mail: infj@eco-vector.com

Subscription via the Internet:

www.akc.ru,
www.pressa-rf.ru
<https://journals.eco-vector.com/1728-2802>

Copyeditor: *M.N. Shoshina*

Proofreader: *M.N. Shoshina*

Layout editors: *P.A. Ignashchenko*

Epidem. and Infect. Dis.
2020;25(2):45-108.

Put in a set 15.07.2020.
Signed to the press 10.08.2020.
Format 60 × 88%. Offset printing.
Printed sheet 6,0.

© LLC «Eco-Vector», 2020

All rights reserved.
No part of the publication can be
reproduced without the written
consent of publisher.

ISSN 1560-9529 (Print)
ISSN 2411-3026 (Online)

Epidemiology and Infectious Diseases

Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni

Peer-review medical journal

6 times a year

Published Since 1996

Vol. 25 • Issue 2 • 2020

March-April

Editor-in-chief V. V. NIKIFOROV,
MD, PhD, DSc, Prof.

Deputy editor in chief V.B. BELOBORODOV,
MD, PhD, DSc, Prof.

Scientific editor V.A. MALOV, MD, PhD, DSc, Prof.

EDITORIAL BOARD:

M.G. AVDEEVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Krasnodar, Russia)

M.D. AKHMEDOVA, MD, Dr. Med. Sci., professor
(Tashkent, Uzbekistan)

N.M. BELYAEVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)

A.M. BRONSTEIN, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)

E.I. BURTSEVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)

A.M. BUTENKO, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)

E.V. VOLCHKOVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)

A.A. GOLUBKOVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)

S.S. KOZLOV, MD, Dr. Med. Sci., professor
(St.Petersburg, Russia)

I.V. NIKOLAEVA, MD, Dr. Med. Sci., Associate professor
(Kazan, Russia)

T.G. SURANOVA, MD, Cand. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)

G.R. KHASANOVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Kazan, Russia)

Yu.N. KHOMYAKOV, MD, Cand. Med. Sci., Dr. Biol. Sci.
(Moscow, Russia)

O.V. SHAMSHEVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)

M.Z. SHAKHMARDANOV, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОР

- Никифоров В.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Полежаева Н.А.** Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции в условиях продолжающегося распространения COVID-19 48

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Jiang Y., Li Y., Yuan D., Hou G.** Клиническая характеристика лёгкого и среднетяжёлого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у женщин 56
- Бреслав Н.В., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Кириллова Е.С., Росаткевич А.Г., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И.** Чувствительность вирусов гриппа к специфическим химиопрепаратам в России в 2017–2020 гг. Редкие находки и перспективные препараты 65
- Сергевнин В.И., Кудрявцева Л.Г.** Сравнительная оценка частоты и факторов риска гнойно-септических инфекций у взрослых после различных видов операций на открытом и закрытом сердце 78
- 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 88

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Водопьянов А.С., Хомяков Ю.Н., Писанов Р.В., Фурина А.Ю., Лопатин А.А., Носков А.К.** Разработка программы автоматизированного учёта результатов ПЦР-исследований в режиме реального времени в условиях массового поступления биологического материала в период пандемии COVID-19 102

REVIEW ARTICLE

- Nikiforov V.V., Orlova N.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Polezhaeva N.A.** Preventive vaccination of pneumococcal disease under the dissemination of COVID-19

ORIGINAL STUDIES

- Jiang Y., Li Y., Yuan D., Hou G.** The clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in mild and ordinary female patients
- Breslav N.V., Krasnoslobotsev K.G., Mukasheva E.A., Kirillova E.S., Rosatkevich A.G., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I.** Sensitivity of influenza viruses to specific drugs in Russia during 2017–2020. The rare finds and perspective antivirals
- Sergevnin V.I., Kudryavtseva L.G.** Comparative assessment of the frequency and risk factors of purulent-septic infections in adult patients after various types of open and closed heart surgery
- Platonova E.V., Deev A.D., Gorbunov V.M., Nazarova O.A., Belova O.A., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Mironova A.A., Dovgalevsky P.Ya., Loukianov M.M., Boytsov S.A.** Annual influenza vaccination of patients with cardiovascular diseases and changes in hemagglutinin antibody titers: 3-year follow-up data

SHORT COMMUNICATIONS

- Vodopyanov A.S., Khomyakov Yu.N., Pisanov R.V., Furina A.Y., Lopatin A.A., Noskov A.K.** Development of a program for automated recording of the results of polymerase chain reaction studies in real time in the conditions of a massive intake of biological material during the COVID-19 pandemic

ОБЗОР

Никифоров В.В.^{1,2}, Орлова Н.В.¹, Суранова Т.Г.^{2,3}, Миронов А.Ю.^{2,4}, Полежаева Н.А.⁴

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции в условиях продолжающегося распространения COVID-19

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Российская Федерация

³ Всероссийский центр медицины катастроф «Защита», Москва, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского, Москва, Российская Федерация

В условиях пандемии COVID-19 необходимо уделять особое внимание минимизации риска заболеваемости населения всеми инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики. В период подготовки к эпидемическому сезону чрезвычайно актуальной задачей здравоохранения является организация и проведение вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции. Приоритетной иммунизации подлежат пациенты из групп эпидемиологического и социального риска. В статье представлен обзор данных об эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции различных групп населения, а также о ее целесообразности для предупреждения развития суперинфекции на фоне коронавирусной инфекции COVID-19. Помимо детей и декретированных групп взрослого населения, прививка от пневмококковой инфекции показана людям с хроническими заболеваниями. Это позволит снизить риск осложнений при заражении новой коронавирусной инфекцией. Особое внимание следует уделить иммунизации медицинских работников, которые находятся в условиях высокого риска инфицирования, играют ключевую роль в борьбе с пандемией и должны быть защищены. В условиях продолжающегося распространения COVID-19 проведение вакцинации необходимо осуществлять с соблюдением дополнительных мер обеспечения её безопасности (маршрутизация пациентов, усиление дезинфекционного режима в прививочных кабинетах и др.).

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, *Streptococcus pneumoniae*, группы риска, вакцинопрофилактика.

Для цитирования: Никифоров В.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Полежаева Н.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции в условиях продолжающегося распространения COVID-19 // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(2):48-55. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID41765>

Nikiforov V.V.^{1,2}, Orlova N.V.¹, Suranova T.G.^{2,3}, Mironov A.Yu.^{2,4}, Polezhaeva N.A.⁴

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russian Federation

³ All-Russian center for disaster medicine “Zashchita”, Moscow, Russian Federation

⁴ G.N.Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Preventive vaccination of pneumococcal disease under the dissemination of COVID-19

Under the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, special attention should be paid to minimize the morbidity risk of all infections controlled by specific prophylaxis. During preparation for the epidemic season, the organization and conduct of vaccination against influenza and pneumococcal infection is a particularly crucial task of public health. Priority immunization should be provided to patients from epidemiological and social risk groups. This article presents an overview of the data on pneumococcal infection vaccination efficiency in various population groups as well as on its reasonability for preventing superimposed infection development in COVID-19 infection. In addition to children and decreed groups of the adult population, vaccination against pneumococcal infection is indicated for patients with chronic diseases. This enables us to reduce the risk of complications in case of a new coronavirus infection. Particular attention should be paid to immunizing medical personnel, who are at high risk of infection, play a significant role in controlling the pandemic, and need protection. With the continuous spread of COVID-19, vaccination is necessary in compliance with additional measures to ensure safety (patient routing, disinfection intensification in vaccination rooms, etc.).

Key words: pneumococcal infection, *Streptococcus pneumoniae*, risk groups, preventive vaccination.

For citation: Nikiforov VV, Orlova NV, Suranova TG, Mironov AY, Polezhaeva NA. Vaccination of pneumococcal infection in the conditions of continued spread of COVID-19. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(2):48-55. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID41765>

Введение

Пандемия COVID-19 движется по планете, на её ликвидацию направлены усилия здравоохранения всех стран. Принимаются беспрецедентные ограничительные меры, ведётся поиск эффективных методов лечения. Перспективным направлением противодействия распространению коронавирусной инфекции является формирование коллективного иммунитета, в том числе поствакцинального.

Рассматривая комплексно проблему защиты населения от коронавирусной инфекции, нельзя забывать и о других инфекционных заболеваниях, которые уносят жизни тысяч пациентов и могут осложнять течение COVID-19. Мы не должны проиграть битву по защите людей от болезней, которые можно предотвратить с помощью вакцин.

В настоящее время отсутствуют данные о частоте выявления пневмококковой инфекции при диагностировании у пациентов внебольничной пневмонии. Лица из групп риска тяжёлого течения коронавирусной инфекции не должны пострадать от дополнительного бремени инфекции, развитие которой возможно предупредить путём вакцинации.

Многие специалисты рекомендуют вакцинацию против пневмококковой инфекции как средство снижения рисков осложнений COVID-19. Пневмококковая вакцина способна не только формировать противопневмококковый иммунитет, но и воздействовать на врождённый иммунитет как иммуномодулятор [1].

Справочно

Пневмококковая инфекция — группа убиквитарно (повсеместно) распространённых антропонозных болезней, проявляющихся разнообразными симптомами с возможным развитием менингита, пневмонии, сепсиса. Возбудитель — пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*).

Главный фактор вирулентности *S. pneumoniae* — полисахаридная капсула. Выработка антител при развитии инфекционного процесса, а также в результате вакцинации происходит в отношении протективных антигенов полисахаридов капсулы *S. pneumoniae*. По антигенам капсулы выделено 96 сероваров *S. pneumoniae*. Серовар определяет вирулентность *S. pneumoniae*, резистентность к

антимикробным препаратам (АМП), форму и тяжесть заболевания. Более 80% тяжёлых инвазивных случаев болезни обусловлены 20 сероварами *S. pneumoniae*, 13 из которых вызывают 70–75% заболеваний. Резистентностью к АМП обладают пневмококки 23, 19 и 6-й серогрупп.

Источниками инфекции являются больные клинически выраженной формой болезни и носители *S. pneumoniae*. Механизм передачи — аэрогенный, путь — воздушно-капельный. Восприимчивость человека к *S. pneumoniae* высокая.

S. pneumoniae малоустойчив в окружающей среде, погибает от действия обычных дезинфицирующих средств, при 60 °C погибает в течение 10 мин.

Патогенез пневмококковой инфекции включает в себя развитие местной формы (отит, синусит, бронхит, пневмония), генерализованной формы инфекции (пневмония с бактериемией, менингит, сепсис) при транслокации *S. pneumoniae* в кровеносное русло. *S. pneumoniae* не у всех лиц вызывает клинические проявления, в 50% случаев отмечается бессимптомное носительство возбудителя с сохранённой возможностью инфицирования окружающих. Регистрируются семейные вспышки, вспышки в закрытых коллективах.

Выделяют две формы пневмококковой инфекции — инвазивную (пневмония с бактериемией, менингит, септицемия, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит) и неинвазивную (пневмония без бактериемии, острый средний отит, синусит и т.п.).

Пневмококковая инфекция является распространённой причиной заболеваемости и смертности детей раннего детского возраста и лиц старше 65 лет. Регистрируется высокая смертность от пневмококковой инфекции среди пациентов с сопутствующей патологией органов дыхания, в частности с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА), бронхоэктатической болезнью, интерстициальными заболеваниями лёгких, профессиональными заболеваниями дыхательной системы и др. На летальность оказывает влияние наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем, заболеваний почек, печени и др. К факторам риска тяжёлого течения относятся состояния, обусловленные снижением иммунной защиты вследствие ВИЧ-инфекции, антиретровирусной или глюкокортико-

стероидной терапии, противоопухолевой химиотерапии а также другими факторами, в том числе неблагоприятными социальными (недостаточное питание, скученность проживания).

S. pneumoniae является ведущим возбудителем пневмонии, обуславливая развитие 25–35% всех внебольничных и 3–5% внутрибольничных пневмоний. Успешность лечения пневмококковой пневмонии зависит от эффективности антибактериальной терапии. Одним из факторов неблагоприятного исхода заболевания является частая антибактериальная терапия, способствующая формированию антибиотикорезистентности. На сегодняшний день имеются данные об устойчивости *S. pneumoniae* в России к следующим АМП: к ко-тримоксазолу ($\leq 60\%$), тетрациклину ($\leq 40\%$), макролидам ($> 30\%$), β -лактамам [2].

Часто развитию пневмококковой пневмонии предшествует вирусная инфекция, которая снижает мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей и предрасполагает к адгезии, инвазии и инфицированию бактериями. На фоне подъёма заболеваемости вирусными пневмониями в период пандемии гриппа А/Н1N1/pdm2009 отмечался рост вирусно-бактериальных и бактериальных пневмоний.

Пневмококковая инфекция в условиях пандемии COVID-19

Вирусное поражение лёгких при COVID-19, которое следует правильно обозначать как пневмонит или интерстициопатия, является наиболее тяжёлой формой течения заболевания. Известны данные о развитии фиброза лёгочной ткани даже после лёгкой формы коронавирусной инфекции COVID-19, течение которой может осложниться бактериальной инфекцией, в т.ч. вызванной *S. pneumoniae*.

С целью профилактики суперинфекции бактериальными патогенами на фоне коронавирусной инфекции целесообразно проведение вакцинации против пневмококковой инфекции лиц групп риска тяжёлого течения.

Для предотвращения пневмококковой инфекции используются поливалентные вакцины. В результате десятилетнего использования 7-валентной вакцины в США отмечена тенденция к снижению среди причин заболеваний *S. pneumoniae*

сероваров, входящих в состав вакцины. Наряду с этим актуальность приобрели другие серовары *S. pneumoniae*. Данная тенденция сохранялась и при создании последующих вакцин. Применение в последующем 13-валентной вакцины также привело к актуализации в инфицировании новыми сероварами *S. pneumoniae*, не входящими в состав вакцины. Однако на фоне массовой вакцинации детей конъюгированными вакцинами следует ожидать изменений в составе сероваров пневмококка не ранее чем через 8 лет при условии охвата прививками детского населения $\geq 95\%$ [3, 4].

По данным исследования 2015–2016 гг. (США), от невакцинированных пациентов в возрасте 65 лет и старше, поступивших в стационары по поводу внебольничных пневмоний (этиологический агент *S. pneumoniae*), чаще всего выделялся *S. pneumoniae* сероваров 3 (38,5%), 19А (18,5%), 6А (3,8%), несмотря на самую длительную (более 16 лет) и успешную историю массовой иммунизации детей против пневмококковой инфекции и более чем 13-летнюю историю вакцинации 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППСВ23) взрослых старше 65 лет [5].

В настоящее время ППСВ23 охватывает около 90% наиболее распространённых сероваров *S. pneumoniae* [3]. Конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13) включает до 90% сероваров *S. pneumoniae*, являющихся причиной инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе устойчивых к АМП [6].

Конъюгированная вакцина осуществляет своё действие через Т-зависимый иммунитет, в качестве антигена выступает комплекс полисахарид–белковый носитель. ПКВ13 содержит полисахариды 13 сероваров *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 19А, 23F). Преимуществом конъюгированной пневмококковой вакцины является снижение носительства штаммов *S. pneumoniae*, входящих в её состав, что особенно актуально в пресечении путей передачи инфекции среди детей [7]. ПКВ-13 применяется с двух месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту. Лицам в возрасте 18 лет и старше вакцина вводится однократно, необходимость ревакцинации не установлена [6].

ППСВ23 содержит капсульные полисахариды 23 сероваров *S. pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6В,

7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) и воздействует на Т-независимый иммунитет, который формируется через 10–15 дней и сохраняется до 5 лет. Вакцина применяется с двухлетнего возраста.

Рекомендации по перечню обязательного вакцинирования входят в разделы клинических рекомендаций по ведению больных ВИЧ-инфекцией, онкологических больных, пациентов с заболеваниями дыхательной системы и другими заболеваниями терапевтического профиля (эндокринология, неврология, нефрология и др.).

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции 2019 г., определены следующие группы риска, подлежащие вакцинации [8]:

I. Группа иммунокомпетентных больных:

- с ХОБЛ, БА, сопутствующей патологией в виде хронического бронхита, эмфиземы; частыми рецидивами респираторной патологии;
- сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность и т.п.);
- хроническими заболеваниями печени (включая цирроз);
- сахарным диабетом и ожирением;
- направляемые и находящиеся в специальных условиях пребывания: организованные коллективы (военнослужащие и призывники, лица, работающие вахтовым методом, пребывающие в местах заключения, социальных учреждениях — домах инвалидов, домах престарелого ухода, интернатах и т.д.);
- страдающие алкоголизмом;
- курильщики;
- работники вредных для дыхательной системы производств (с повышенным пылеобразованием, мукомольные и т.п.), сварщики;
- медицинские работники;
- в возрасте 65 лет и старше;
- реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии.

II. Группа иммунокомпрометированных больных:

- с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (в т.ч. ВИЧ-инфекцией и ятрогенными иммунодефицитами);

- получающие иммуносупрессивную терапию, включающую иммунобиологические препараты, системные глюкокортикостероиды (≥ 20 мг преднизолона в день), противоопухолевые препараты;
- страдающие нефротическим синдромом / хронической болезнью почек и получающие заместительную почечную терапию;
- кохлеарными имплантатами (или подлежащие кохлеарной имплантации);
- подтеканием спинномозговой жидкости;
- страдающие гемобластозами, получающие иммуносупрессивную терапию;
- врожденной или приобретенной (анатомической или функциональной) аспленией;
- страдающие гемоглобинопатиями (в т.ч. серповидноклеточной анемией);
- состоящие в листе ожидания на трансплантацию органов или после таковой.

Вакцинация проводится в течение всего года и может быть совмещена с ежегодной иммунизацией против гриппа. У иммунокомпрометированных пациентов первоначально рекомендуется однократная вакцинация ПКВ13, а затем (не ранее чем через 8 нед.) — ППСВ23, через 5 лет необходимо повторное введение ППСВ23 [9].

Риск развития инвазивной пневмококковой инфекции у иммунокомпрометированных пациентов в 20 раз выше, чем у здоровых лиц. С 2012 г. Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) рекомендовал использование ПКВ13 и ППСВ23 у взрослых пациентов со сниженным иммунным статусом.

Эпидемиологическая эффективность вакцинации против *S. pneumoniae* доказана во многих клинических исследованиях. Оценка рутинной вакцинации детей раннего возраста 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ7) в США показала, что число госпитализаций с пневмококковым менингитом в течение 1994–2004 гг. составило 21 396, из них 2684 (12,5%) со смертельными исходами. Вакцинация детей в возрасте < 2 лет обусловила снижение средних годовых показателей госпитализаций по поводу пневмококкового менингита с 7,7 до 2,6 на 100 тыс. населения. Среди детей в возрасте от 2 до 4 лет частота госпитализаций снизилась с 0,9 до 0,5 на 100 тыс. (из-

менение -51,5%; 95% ДИ -66,9... -28,9). Средние показатели снизились на 33,0% среди взрослых в возрасте старше 65 лет. Предотвращено 394 случая смерти среди лиц всех возрастов [10]. Клиническое исследование пневмококковой конъюгированной вакцины среди африканских младенцев в Восточной Гамбии показало её 77%-ную эффективность и снижение смертности на 16% [11].

В Японии проведена оценка эффективности ППСВ23 среди 1006 жителей дома престарелых с высоким риском развития пневмококковой пневмонии. Пневмококковая пневмония диагностирована у 14 (2,8%) участников в группе вакцинации и у 37 (7,3%) в группе плацебо ($p < 0,001$). Пневмония, в том числе пневмококковая пневмония, встречалась достоверно чаще в группе плацебо, чем в группе вакцинированных [12].

ПКВ13 (Превенар 13[®], Пфайзер Инк., Нью-Йорк, США), введённая в США в 2010 г., представляет собой улучшенную версию ПКВ7 (Превенар 7, Пфайзер Инк.), содержащей *S. pneumoniae* серовары 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F; используется у новорождённых и детей младшего возраста для профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, пневмонии, острого среднего отита, вызываемых 13 сероварами пневмококков. ПКВ13 в дополнение к сероварам, имеющимся в ПКВ7, содержит штаммы 1, 3, 5, 6А, 7F, 19А. Среди конъюгированных вакцин только ПКВ13 обеспечивает охват наиболее широкого спектра сероваров пневмококка, вызывающих заболевания у детей [13].

Ретроспективный анализ стационарной выборки за 2008–2014 гг. показал снижение заболеваемости пневмококковой инфекцией с 0,62 до 0,38 случая на 100 тыс. человек. Среди детей в возрасте до 2 лет средний годовой показатель заболеваемости пневмококковым менингитом снизился на 45% — с 2,19 до 1,20 на 100 тыс. человек ($p = 0,10$) [14].

Крупномасштабное популяционное исследование Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA) показало, что Превенар 13[®] снижает риск госпитализации по поводу внебольничной пневмонии у пожилых людей. Исследование включало 85 тыс. пациентов старше 65 лет, рандомизированных для получения вакцины или плацебо. Эффективность ПКВ13 в предотвращении пневмококковой пневмонии составила 75%. На основании этого исследования Консультатив-

ный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендовал рутинное введение ПКВ13 людям старше 65 лет [15].

Дальнейшие сравнительные исследования эффективности различных пневмококковых вакцин, одно из которых проведено в 2008 г. (в исследовании участвовали 466 детей Англии и Уэльса), показали преимущество 13-валентной вакцины в снижении заболеваемости по дополнительным 6 включенным сероварам *S. pneumoniae* [16].

Наиболее масштабная оценка эффективности ПКВ13 (проведена в США и включала в общей сложности 19 060 270 участников) проведена в США: так, продемонстрировано значительное снижение о заболеваемости пневмококковой инфекцией, в т.ч. у детей, по 6 дополнительным сероварам *S. pneumoniae* новой вакцины [17].

Вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 до 5 лет в зонах паводкового наводнения в Амурской области позволила снизить в 2,3 раза заболеваемость острыми респираторными инфекциями и пневмонией [18]. Рутинная иммунизация детей первого года жизни против пневмококковой инфекции ПКВ13 включена в календарь профилактических прививок Российской Федерации в 2014 г. и проводится в виде двукратной первичной вакцинации (в 2 и 4,5 мес.) и ревакцинации на втором году жизни (в 15 мес.).

Пациенты с ХОБЛ подвергаются повышенному риску развития пневмококковой инфекции, особенно пневмонии. Сравнительное исследование эффективности пневмококковой полисахаридной вакцины и пневмококковой конъюгированной вакцины у пациентов с ХОБЛ включало 12 рандомизированных клинических исследований с участием 2171 больного. По сравнению с контролем вакцинационная группа имела более низкую вероятность развития внебольничной пневмонии [19].

Риск развития тяжёлого течения пневмококковой инфекции увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний бронхолёгочной системы: при БА — в 2 раза, при ХОБЛ — в 4 раза, при лёгочном фиброзе — в 5 раз, при саркоидозе и бронхоэктазах — в 2–7 раз.

В Российской Федерации актуальны серовары *S. pneumoniae* 23F, 14, 6В, 19F, серотипы с повышенной устойчивостью к АМП — 6А, 19А, а также штамм 3, имеющий высокий удельный вес

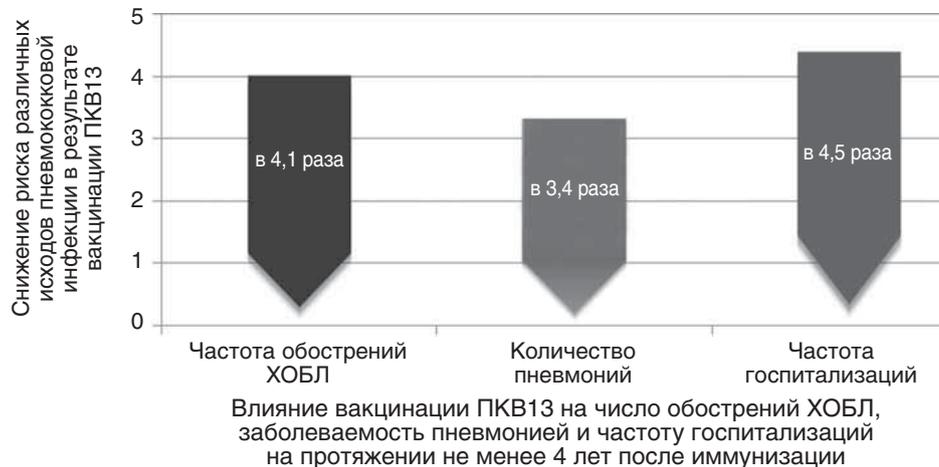


Рис. Оценка эффективности ПКВ13 у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

(11–14%). Вакцина ПКВ13 имеет высокий уровень покрытия для России (66,2–90,4%). Проведённое исследование, включившее 150 пациентов с ХОБЛ (средний возраст $62,13 \pm 6,16$ года), вакцинированных ПКВ13, выявило высокую эффективность вакцины в профилактике развития пневмоний и снижение числа госпитализаций пациентов. Частота обострений ХОБЛ снизилась в 4,1 раза, при этом анализ структуры обострений в 95% случаев подтвердил их неинфекционную природу (см. рисунок) [20].

В России с 2014 по 2019 г. вакцинацию против пневмококковой инфекции получили 2,6 млн взрослого населения, ревакцинацию — 145 тыс. человек. Согласно форме № 6, охват вакцинацией взрослого населения составил 2,3%, в возрастной группе 18–36 лет — 2,4%, 36–60 лет — 1,4%, старше 60 лет — 3,8%. Анализ уровня охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции в группах риска среди взрослого населения показал, что основным контингентом взрослых, привитых против пневмококковой инфекции, являлись лица, подлежащие призыву на военную службу, и больные хроническими заболеваниями лёгких, т.е. категории, перечисленные в календаре прививок по эпидемическим показаниям. Вакцинация в иных категориях профессионального риска проводилась в незначительных объёмах, что связано с вопросами доступности вакцин и с финансовыми соображениями, поскольку данные препараты закупаются за счёт средств бюджета субъектов Российской Федерации. Обращает на себя внимание низкий охват вакцинацией меди-

цинских работников (4,9%), работников социальных служб и образовательных организаций [21].

Организация и проведение вакцинопрофилактики в период пандемии COVID-19 имеют свои особенности. Иммунопрофилактику необходимо осуществлять с соблюдением дополнительных противоэпидемических и профилактических мероприятий. Маршрутизация пациентов включает организацию потока лиц, направляемых на вакцинацию, отдельно от иных посетителей поликлиники (по предварительной записи по телефону или посредством электронной записи с временным интервалом между пациентами не менее 15 мин); сбор эпидемиологического анамнеза по коронавирусной инфекции, термометрию, осмотр (для выявления симптомов острой респираторной вирусной инфекции). Важно обеспечить социальную дистанцию между пациентами, ожидающими вакцинацию, и пациентами, получившими прививку и проходящими медицинское наблюдение в течение срока, определённого инструкцией по применению препарата, но не менее 30 мин.

Особого внимания требуют усиление дезинфекционного режима в прививочных кабинетах с использованием рециркуляторов воздуха и текущая дезинфекция после каждого пациента с применением средств индивидуальной защиты для медицинских работников и масок пациентами, проведением гигиенической обработки рук персонала и пациентов.

В условиях распространения COVID-19 целесообразно проведение вакцинации против пневмококковой инфекции. Помимо детей и опреде-

лётных декретированных групп взрослого населения, прививка от пневмококковой инфекции показана людям с хроническими заболеваниями. Это позволит снизить риск осложнений при заражении новой коронавирусной инфекцией. Особое внимание следует уделить обеспечению безопасности иммунизации с маршрутизацией пациентов и проведением дополнительных противоэпидемиологических мероприятий.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The participation of the authors. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых // *Пульмонология*. – 2019. – Т.29. – №1. – С. 19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
2. Белошицкий Г.В., Королёва И.С., Миронов К.О. Фенотипическая и генотипическая характеристика штаммов пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2011. – Т.13. – №3. – С. 261–266.
3. Брико Н.И. *Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции*: Учебное пособие для врачей. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2017.
4. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2018*: Справочник. 13-е изд. – М.: Боргес, 2018.
5. McLaughlin J.M., Jiang Q., Isturiz R.E., et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: a test-negative design. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1498-1506. doi: 10.1093/cid/ciy312.
6. Инструкция к применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар-13 ЛП-000798-041016 [интернет]. Доступно по: https://medi.ru/instrukciya/prevenar-13_15117/.
7. Nurkka A., Ahman H., Korkeila M., et al. Serum and salivary anti-antibodies in infants and children immunized with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(1):25-33. doi: 10.1097/00006454-200101000-00006.
8. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-318. doi: 10.1093/cid/cit816.
9. Center for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Diseases. Pneumococcal Vaccination. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html>.
10. Tsaim C.J., Griffin M.R., Nuorti J.P., Grijalva C.G. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1664-1172. doi: 10.1086/587897.
11. Cutts F.T., Zaman S.M., Enwere G., et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9465):1139-1146. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71876-6.
12. Maruyama T., Taguchi O., Niederman M.S., et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:1004. doi: 10.1136/bmj.c1004.
13. Райнерт Р., Тайши Б. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита и назофарингеального носительства // *Педиатрическая фармакология*. – 2012. – Т.9. – №3. – С. 8–11. doi: 10.15690/pf.v9i3.315.
14. Jacobs D.M., Yung F., Hart E., et al. Trends in pneumococcal meningitis hospitalizations following the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Vaccine*. 2017;35(45):6160-6165. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.050.
15. Webber C., Patton M., Patterson S., et al. Exploratory efficacy endpoints in the Community – Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA). *Vaccine*. 2017;35(9):1266-1272. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.032.
16. Miller E., Andrews N.J., Waight P.A., et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29(49):9127-9131. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.112.
17. Moore M., Link-Gelles R., Farley M., et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on invasive pneumococcal disease (IPD), US, 2010–2011: International symposium on pneumococci and pneumococcal diseases, ISPPD-8; 2011 Mar 11–15. Poster 179. Iguacu Falls, Brazil; 2012.
18. Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П., и др. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации детей против пневмококковой инфекции в Амурской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2016. – №3 — С. 57–63. doi: 10.36233/0372-9311-2016-3-57-63.
19. Walters J.A., Tang J.N., Poole P., Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD001390. doi: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
20. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции // *Пульмонология*. – 2017. – Т.27. – №3. – С. 376–383. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383.
21. Брико Н.И., Коршунов В.А., Васильева И.А., Воробьева А.Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска // *Туберкулез и болезни легких*. – 2020. – Т.98. – №5. – С. 15–23. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23.

REFERENCES

- Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults. *Russian Pulmonology*. 2019;29(1):19-34. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
- Beloshitskiy GV, Korolyova IS, Mironov KO. Phenotypic and genotypic characteristics of pneumococci isolated from patients with pneumococcal meningitis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011;13(3):261-266. (In Russ).
- Briko NI. *Epidemiologiya, klinika i profilaktika pnevmokokkovoï infektsii*: Uchebnoe posobie dlya vrachei. Nizhnii Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2017. (In Russ).
- Tatochenko VK, Ozeretskovskii NA. *Immunoprofilaktika-2018: Spravochnik*. 13th ed. Moscow: Borges; 2018. (In Russ).
- McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: a test-negative design. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1498-1506. doi: 10.1093/cid/ciy312.
- Instruction for Prevenar13 LP-000798-041016 [Internet]. (In Russ). Available from: https://medi.ru/instrukciya/prevenar-13_15117/.
- Nurkka A, Ahman H, Korkeila M, et al. Serum and salivary anti-antibodies in infants and children immunized with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(1):25-33. doi: 10.1097/00006454-200101000-00006.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-318. doi: 10.1093/cid/cit816.
- Center for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Diseases. Pneumococcal Vaccination. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html>.
- Tsaim CJ, Griffin MR, Nuorti JP, Grijalva CG. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1664-1172. doi: 10.1086/587897.
- Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9465):1139-1146. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71876-6.
- Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:1004. doi: 10.1136/bmj.c1004.
- Reinert R, Taysi B. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: emerging data from invasive pneumococcal disease, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(3):8-11. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v9i3.315.
- Jacobs DM, Yung F, Hart E, et al. Trends in pneumococcal meningitis hospitalizations following the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Vaccine*. 2017;35(45):6160-6165. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.050.
- Webber C, Patton M, Patterson S, et al. Exploratory efficacy endpoints in the Community – Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPIITA). *Vaccine*. 2017;35(9):1266-1272. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.032.
- Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29(49):9127-9131. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.112.
- Moore M, Link-Gelles R, Farley M, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on invasive pneumococcal disease (IPD), US, 2010–2011: International symposium on pneumococci and pneumococcal diseases, ISPPD-8; 2011 Mar 11–15. Poster 179. Iguacu Falls, Brazil; 2012.
- Chuchalin AG, Onischenko GG, Kolosov VP, et al. Clinical and epidemiological assessment of the effectiveness of vaccination of children against pneumococcal infection in the Amur region. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016;3(3):57-63. (In Russ). doi: 10.36233/0372-9311-2016-3-57-63.
- Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD001390. doi: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
- Ignatova GL, Antonov VN. Epidemiological characteristics of chronic respiratory diseases in patients vaccinated against pneumococcal infection. *Pulmonologiya*. 2017;27(3):376-383. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383.
- Briko NI, Korshunov VA, Vasilyeva IA, Vorobieva AD. Vaccination against pneumococcal infection in adults from risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(5):15-23. (In Russ). doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23.

Никифоров Владимир Владимирович, д.м.н., профессор [**Vladimir V. Nikiforov**, MD, PhD, Professor], e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-9674>, SPIN-код: 9044-5289.

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор [**Natalia V. Orlova**, MD, PhD, Professor]; e-mail: vrach315@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>; SPIN-код: 8775-1299.

***Суранова Татьяна Григорьевна**, к.м.н., доцент [**Tatyana G. Suranova**, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: suranovatatiana@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3411-1027>; SPIN-код: 7326-5273.

Миронов Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор [**Andrey Yu. Mironov**, MD, PhD, Professor]; e-mail: andy.60@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>, SPIN-код: 9225-1560.

Полежаева Наталья Александровна, научный сотрудник [**Natalya A. Polezhaeva**, MD]; e-mail: natashapolezh@yandex.ru

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 27.07.20

Принята к печати 05.09.20

Received 27.07.20

Accepted 05.09.20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Jiang Y.^{1,2}, Li Y.^{2,3}, Yuan D.^{2,4}, Hou G.⁵

¹ Graduate Department, Zhejiang Chinese Medical University, Ханчжоу, Чжэцзян, Китайская Народная Республика

² Department of Internal medicine, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Ханчжоу, Чжэцзян, Китайская Народная Республика

³ Institute of Cancer and Basic Medicine (ICBM), Chinese Academy of Sciences, Китайская Народная Республика

⁴ Graduate Department, Bengbu Medical College, Бэнбу, Аньхой, Китайская Народная Республика

⁵ Department of Infection Medicine, Huangpi People's Hospital of Jiangnan University, Ухань, Хубэй, Китайская Народная Республика

Клиническая характеристика лёгкого и среднетяжёлого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у женщин

Цель — изучение клинических характеристик лёгкого и среднетяжёлого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и разработка рекомендаций по клинической диагностике и лечению.

Материалы и методы. Для сравнения различий между клиническими показателями пациенты с положительными результатами теста на нуклеиновые кислоты вируса ($n = 64$) были разделены на две возрастные (от 15 до 45 и ≥ 45 лет) группы.

Результаты. В 69 случаях отмечались нормальные показатели или снижение числа лейкоцитов, в 1 — снижение общего числа лимфоцитов, в 7 — доли лимфоцитов. Концентрации С-реактивного белка, аланин- и аспартатами-нотрансфераз были повышены у 7; 16 и 19 пациентов соответственно. Среди других клинических характеристик следует указать на повышение уровней лактодегидрогеназы (у 1) и глобулинов (у 3), а также понижение уровней креатинкиназы (у 6), сывороточного креатинина (у 38) и азота мочевины в крови (у 5). Статистической значимости между двумя группами не выявлено по результатам компьютерной томографии лёгких ($p > 0,05$), однако обнаружено по концентрации лейкоцитов, нейтрофилов, лактодегидрогеназы, азота мочевины в крови и ионов калия ($p < 0,05$).

Заключение. Фактором риска при COVID-19 является возраст. В последующем для диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции всё более значимую роль будут играть показатели крови.

Ключевые слова: COVID-19; метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией; общий и биохимический анализы крови; компьютерная томография.

Для цитирования: Jiang Y., Li Y., Yuan D., Hou G. Клиническая характеристика лёгкого и среднетяжёлого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у женщин // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(2):56-64. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID43887>

Jiang Y.^{1,2}, Li Y.^{2,3}, Yuan D.^{2,4}, Hou G.⁵

¹ Graduate Department, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, P.R.C.

² Department of Internal medicine, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou, Zhejiang 310022, P.R.C.

³ Institute of Cancer and Basic Medicine (ICBM), Chinese Academy of Sciences, P.R.C.

⁴ Graduate Department, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, P.R.C.

⁵ Department of Infection Medicine, Huangpi People's Hospital of Jiangnan University, Wuhan, Hubei, 310014, P.R.C.

The clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in mild and ordinary female patients

AIMS: the aim of study was to explore the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in mild and ordinary patients, providing guidance for clinical diagnosis and treatment.

MATERIALS AND METHODS: Sixty-four patients with positive results of nucleic acid testing were divided into two groups, called the youth group and the older group, to be compared the differences of clinical characteristics.

RESULTS: Sixty-nine cases showed normal or decrease in white blood cell count (WBC). One case decreased in lymphocyte count (LYMPH). Seven cases decreased in lymphocyte proportion (LYMPH%). Seven cases increased in C-reactive protein (CRP). Sixteen cases increased in alanine transaminase (ALT). Nineteen cases increased in aspartate transaminase (AST). One case increased in lactic dehydrogenase (LDH). Six cases decreased in creatine kinase (CK). Three cases increased in globulin (GLOB). Thirty-eight cases decreased in serum creatinine (CRE). Five cases decreased in blood urea nitrogen (BUN). The lung CT scanning results showed no statistic difference between two groups ($p > 0.05$). The level of WBC, NEUT, LDH, BUN, potassium (K^+) showed statistic difference between two groups ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Age was a risk factor in COVID-19. In the course of future diagnosis and treatment, blood test might play an increasingly important role.

Key words: COVID-19; RT-PCR; Blood routine and biochemistry tests; CT.

For citation: Jiang Y, Li Y, Yuan D, Hou G. The clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in mild and ordinary female patients. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(2):56-64. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID43887>

Обоснование

В декабре 2019 г. в Ухане было зафиксировано несколько случаев пневмонии неизвестной этиологии [1]. Выяснилось, что возбудителем этого заболевания был коронавирус, который Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально назвала “severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2” (SARS-CoV-2), а вызванное им заболевание – COroNaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) [2]. В методических рекомендациях «План лечения COVID-19 (версия 7)» [3], выпущенных Национальной комиссией здравоохранения Китайской Народной Республики, приведена методология постановки диагноза COVID-19, которая включает эпидемиологический анамнез, клинические проявления и этиологическое/серологическое подтверждение. К клиническим проявлениям относятся лихорадка и/или респираторные симптомы, а также показатели лабораторных исследований (общее нормальное или сниженное количество лимфоцитов и лейкоцитов при пневмонии) и результаты диагностической визуализации. Ключевым в постановке диагноза является этиологическое или серологическое подтверждение заболевания. Подтвержденные случаи должны иметь положительный этиологический и серологический анализ с двумя клиническими симптомами и положительным эпидемиологическим анамнезом либо только с тремя клиническими симптомами. В Плане даётся определение лёгкого (лёгкая клиническая симптоматика без признаков пневмонии по результатам визуализации) и среднетяжёлого (с лихорадкой, респираторными и другими симптомами, а также признаками пневмонии по результатам визуализации) течения COVID-19.

Цель — изучение клинических характеристик лёгкого и среднетяжёлого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и разработка рекомендаций по клинической диагностике и лечению.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое неконтролируемое исследование пациентов с подтверждённой инфекцией, вызванной вирусом COVID-19.

Критерии соответствия

Критерии включения: больные лёгкой и среднетяжёлой формой COVID-19, которым методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) проанализированы пробы мазков из ротоглотки в соответствии с инструкциями производителя (Daan Gene Co., Ltd., Гуанчжоу, Китай). **Критериями не включения** для пациентов было отсутствие подробной информации о тестировании.

В течение периода лечения некоторые пациенты прошли повторное обследование.

Условия проведения

Пациенты с лёгкой симптоматикой COVID-19, вошедшие в исследование ($n = 64$), прошли изоляцию, обследование и лечение в Уханьской народной больнице Хуанпи (Wuhan Huangpi People’s Hospital) с 10 февраля 2020 г. по 22 марта 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

В целом у 64 пациентов выполнены 71 общий (клинический) и 71 биохимический анализ крови; 115 исследований лёгких методом компьютерной томографии (КТ).

У отдельных пациентов изучались результаты нескольких анализов крови (общих или биохимических), и некоторые данные отсутствовали. Общие и биохимические анализы крови выполнены на автоматическом гематологическом анализаторе BC-6900 (Mindray Bio-medical Electronics Co., LTD., Шэньчжэнь, Китай) и автоматическом биохимическом анализаторе VITROS 5600 (Johnson & Johnson, США).

Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено Этическим комитетом Wuhan Huangpi People's Hospital, Jiangnan University (№ 2020003), у всех пациентов получено письменное согласие на использование клинических данных и информации.

Статистический анализ

Использован пакет программ обработки статистических данных для социальной науки версии 25.0 для Windows (IBM Corporation, Армонк, Нью-Йорк, США). Данные подсчёта представлены в виде абсолютного числа (процент от общего количества). Все количественные данные проверены на нормальность посредством критерия Колмогорова–Смирнова, на однородность дисперсии — с помощью критерия Левена. Нормально распределённые непрерывные переменные были представлены как среднее \pm стандартное отклонение и сравнивались при помощи *t*-критерия Стьюдента. Переменные скошенного распределения, представленные в виде медианы и межквартильного размаха, сравнивались посредством *U*-критерия Манна–Уитни. Сравнение категориальных переменных между группами проводилось с использованием Хи-квадрата Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера (F), в зависимости от ситуации. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Все участники исследования ($n = 64$) были женщинами в возрасте $44,86 \pm 10,57$ лет (самой молодой пациентке — 27 лет, самой пожилой — 76 лет), все имели COVID-19 лёгкой и среднетяжёлой симптоматики.

Пациенты были разделены на две возрастные группы согласно критериям ВОЗ, где молодыми считались лица от 15 до 45 лет. Таким образом, пациенты старше 45 лет составили группу старшего возраста ($n = 33$), до 45 лет — группу молодого возраста ($n = 31$).

Основные результаты исследования

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией. Время изменения результатов ОТ-ПЦР с положительного на отрицательный в двух группах не имело статистически значимого

Таблица 1

Характеристика КТ-изображений лёгких в группах сравнения

Патологические изменения	Группа				χ^2	<i>p</i>
	молодой возраст		старший возраст			
	абс.	%	абс.	%		
Симптом «матового стекла»	12	38,7	17	51,5	1,058	0,304
Бронхит	20	64,5	22	66,7	0,033	0,856
Фиброз	8	25,8	6	18,2	0,544	0,461
Кальциноз	5	16,1	4	12,1	0,010	0,919
Лёгочный узел	4	12,9	4	12,1	0,000	1,000
Каверна лёгкого	0	0	3	9,1	1,272	0,259
Поражение плевры	1	3,2	1	3,0	*	1,000
Гиперплазия лимфатического узла	0	0	1	3,0	*	1,000

Примечание. * — значения χ^2 при гиперплазии лимфатического узла и поражении плевры отсутствовали, поскольку они соответствовали точному критерию вероятности Фишера.

различия ($p > 0,05$) при $Z = 1,823$ и $p = 0,068$. Среднее время составило $7,00 \pm 1,00$ дней в группе молодого и $7,00 \pm 0,00$ дней в группе старшего возраста.

Компьютерная томография. Всего за время исследования получено 115 результатов КТ лёгких. По первым КТ-изображениям, выполненным до лечения, у 45,3% пациентов выявлен симптом «матового стекла», у 65,6% — бронхит, у 21,9% — фиброз, у 14,1% — кальциноз, у 12,5% — узловые образования. У 2 пациентов обнаружено утолщение плевры, у 3 — каверна лёгкого, у 2 — застарелый туберкулёз лёгких. Согласно результатам, между двумя возрастными группами не найдено статистически значимого различия по большей части поражений ($p > 0,05$); **табл. 1, рис. 1–3.**

Для 46 пациентов выполнено несколько КТ-исследований лёгких. Обнаружено, что у 2 пациентов на протяжении всего периода наблюдения состояние оставалось в норме; у 2 заболевших симптом «матового стекла» на первом КТ-изображении остался без изменений при последующем исследовании, такая же картина отмечалась у 1 пациента с фиброзным поражением лёгких. У 1 пациента с лёгочным узлом после лечения образовалась каверна. В 4 случаях бронхит был вылечен, и состояние пациентов нормализовалось. У 6 женщин состояние вернулось к норме после лечения бронхита и симптома «матового

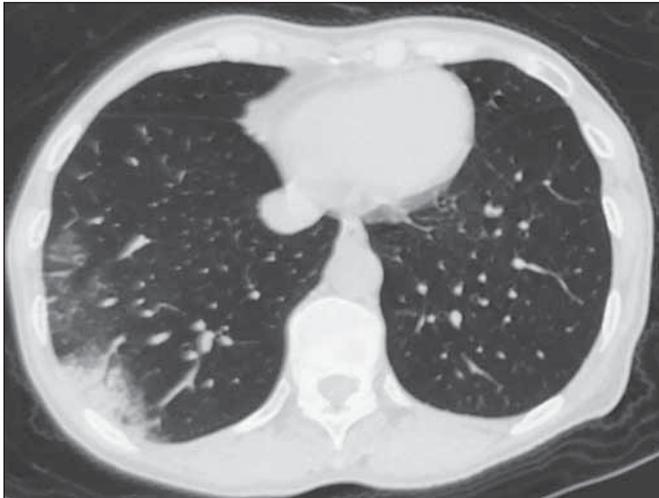


Рис. 1. Симптом «матового стекла» в нижней доле правого лёгкого.



Рис. 2. Фиброз и кальциноз в лёгком.

стекла». У 2 пациентов с бронхитом отмечались аномальные изменения в лёгочной ткани с переходом в фиброз. У 1 пациента бронхит был вылечен, но образовался лёгочный узел. У 15 из 64 участников исследования степень «матового стекла» после лечения уменьшилась, из них у 4 позже отмечались фиброзы или кальциноз. При этом у нескольких пациентов с фиброзом и кальцинозом воспалительные очаги исчезли на фоне лечения, а у 2 пациентов после лечения атипичная лёгочная инфекция на КТ-рисунке имела параметры нормы. Напротив, в 7 случаях после лечения степень симптома «матового стекла» стала более тяжёлой с наличием фиброзного поражения или без него, в 3 случаях на фоне лечения у пациентов появились лёгочные узлы, каверны и фиброзные изменения.

Общий анализ крови. При исследовании 71 результата общего анализа крови у 69 (97,1%) па-

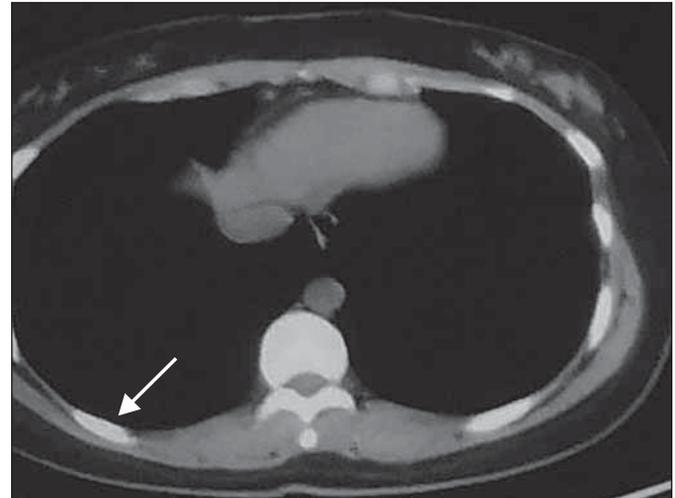


Рис. 3. Утолщение плевры справа (стрелка).

циентов число лейкоцитов был нормальным или сниженным; в 1 (1,4%) случае было снижено количество лимфоцитов, в 7 (9,9%) — доля лимфоцитов; у 7 (9,9%) пациентов отмечалась повышенная концентрация С-реактивного белка (СРБ); **табл. 2.** Диапазон нормальных значений показателей общего анализа крови следующий:

- $3,69 \leq \text{лейкоциты} \leq 9,16 \times 10^9/\text{л}$;
- $0 \leq \text{СРБ} \leq 5 \text{ мг/л}$;
- $50 \leq \text{доля нейтрофилов (\%)} \leq 70\%$;
- $2,04 \leq \text{количество нейтрофилов} \leq 7,5 \times 10^9/\text{л}$;
- $20 \leq \text{доля лимфоцитов (\%)} \leq 40\%$;
- $0,8 \leq \text{количество лимфоцитов} \leq 4,0 \times 10^9/\text{л}$;
- $3 \leq \text{доля моноцитов (\%)} \leq 10\%$;
- $0,12 \leq \text{количество моноцитов} \leq 1,00 \times 10^9/\text{л}$;
- $110 \leq \text{гемоглобин (Hb)} \leq 150 \text{ г/л}$;
- $101 \leq \text{тромбоциты} \leq 320 \times 10^9/\text{л}$.

Анализ результатов общего анализа крови показал, что в обеих возрастных группах нормальному распределению соответствовали только количество лейкоцитов, доля нейтрофилов, доля и количество лимфоцитов и концентрация Hb. По другим параметрам отмечалось ненормальное распределение значений признаков, и для их анализа были применены непараметрические методы статистики. В показателях общего анализа крови, за исключением количества лейкоцитов и нейтрофилов, не выявлено других статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$); **табл. 3.**

Биохимический анализ крови. В 71 результате биохимического анализа крови отмечалась повышенная активность аланинаминотрансферазы

Таблица 2

Показатели общего анализа крови у пациентов с COVID-19 (n = 71)

Показатель	Результат	Число пациентов	
		абс.	%
Лейкоциты	↑	2	2,8
	N	65	91,5
	↓	4	5,6
С-реактивный белок	↑	7	9,9
	N	64	90,1
	↓		
Нейтрофилы	↑	2	2,8
	N	65	91,5
	↓	4	5,6
Лимфоциты	↑	0	0
	N	70	98,6
	↓	1	1,4
Моноциты	↑	0	0
	N	71	100,0
	↓	0	0
Доля нейтрофилов, %	↑	10	14,1
	N	56	78,9
	↓	5	7,0
Доля лимфоцитов, %	↑	4	5,6
	N	60	84,5
	↓	7	9,9
Доля моноцитов, %	↑	1	1,4
	N	68	95,8
	↓	1	1,4
Гемоглобин	↑	0	0
	N	60	84,5
	↓	10	14,1
Тромбоциты	↑	5	7,0
	N	66	93,0
	↓	0	0

(АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) — у 16 (22,5%) и 19 (26,8%) пациентов соответственно, а также лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — у 1 (1,4%); низкая активность креатинфосфокиназы (КФК) — у 6 (8,5%) пациентов, а также низкая концентрация азота мочевины в крови (АМК) — у 5 (7,0%). Концентрация креатинина была снижена у 38 (53,5%) и повышена у 1 (1,4%) пациента. Содержание глобулинов было высоким в 3 (4,2%) случаях, низким — в 6 (8,5%); табл. 4. Диапазон нормальных значений биохимического анализа крови был следующим:

Таблица 3

Характеристика общего анализа крови в сравниваемых группах

Показатель	Группа		Достоверность отличий
	молодой возраст	старший возраст	
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,08 ± 1,47	5,38 ± 1,45	t = 2,021 p = 0,047
Нейтрофилы, %	63,28 ± 7,43	61,54 ± 8,91	t = 0,889 p = 0,377
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	3,64 ± 1,25	3,28 ± 1,41	Z = 2,049 p = 0,040
Лимфоциты, %	28,76 ± 6,80	30,22 ± 7,96	t = 0,829 p = 0,410
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,72 ± 0,51	1,57 ± 0,43	t = 1,394 p = 0,168
Моноциты, %	5,35 ± 1,55	5,80 ± 1,78	Z = 0,129 p = 0,897
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,34 ± 0,12	0,27 ± 0,10	Z = 1,470 p = 0,142
Нб, г/л	117,12 ± 9,25	117,94 ± 10,09	t = 0,357 p = 0,722
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	256,26 ± 48,76	240,00 ± 53,00	Z = 1,416 p = 0,157
СРБ, мг/л	0,75 ± 1,28	0,90 ± 0,75	Z = 0,698 p = 0,485

- 0 ≤ АЛТ ≤ 32 Ед/л;
- 0 ≤ АСТ ≤ 31 Ед/л;
- 3,0 ≤ общий билирубин (ОБ) ≤ 20,0 мкмоль/л;
- 50 ≤ КРЕ ≤ 110 мкмоль/л;
- 109 ≤ ЛДГ ≤ 245 Ед/л;
- 38 ≤ КК ≤ 174 Ед/л;
- 32 ≤ альбумин (АЛБ) ≤ 48 г/л;
- 20 ≤ ГЛОБ ≤ 30 г/л;
- 2,9 ≤ АМК ≤ 8,2 ммоль/л;
- 3,5 ≤ ионы калия (K⁺) ≤ 5,2 ммоль/л.

Анализ результатов показал, что только значения активности КФК и концентрации K⁺ в группах были распределены в соответствии с законом нормального распределения. Значения других параметров были распределены ненормально, их статистическая обработка проведена с использованием непараметрических методов. Между группами отмечалось статистически значимое различие в показателях активности ЛДГ, концентрации АМК и K⁺ (p < 0,05). По другим параметрам статистически значимого различия между группами не было (p > 0,05); табл. 5.

Обсуждение

COVID-19 был включён в Закон о профилактике и лечении инфекционных заболеваний

Таблица 4

Показатели биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19 ($n = 71$)

Показатель	Результат	Число пациентов	
		абс.	%
АЛТ	↑	16	22,5
	N	55	77,5
АСТ	↑	19	26,8
	N	52	73,2
Общий билирубин	↑	0	0
	N	71	100,0
	↓	0	0
Креатинин	↑	1	1,4
	N	32	45,1
	↓	38	53,5
ЛДГ	↑	1	1,4
	N	67	94,4
	↓	0	0
КФК	↑	1	1,4
	N	61	85,9
	↓	6	8,5
Альбумин	↑	0	0
	N	71	100,0
	↓	0	0
Глобулин	↑	3	4,2
	N	62	87,3
	↓	6	8,5
АМК	↑	1	1,4
	N	62	87,3
	↓	5	7,0
K ⁺	↑	0	0
	N	41	97,6*
	↓	1	2,4*

Примечание. * — показатель K⁺ чаще отсутствовал в анализах крови, поэтому приведены нормальные показатели.

Китайской Народной Республики как инфекционное заболевание класса В и контролировался как инфекционное заболевание класса А. В настоящем исследовании проводилось наблюдение 64 пациентов с положительными результатами тестирования на нуклеиновые кислоты с целью изучения клинических характеристик COVID-19 у пациентов женского пола с лёгким и среднетяжёлым течением, а также для определения влияния возраста на состояние больных COVID-19. Все выводы были основаны на результатах КТ и анализов крови.

Таблица 5

Характеристика биохимического анализа крови в сравниваемых группах

Показатель	Группа		Достоверность отличий
	молодой возраст	старший возраст	
АЛТ, Ед/л	23,50 ± 20,00	15,00 ± 11,00	Z = 1,787 p = 0,074
АСТ, Ед/л	24,00 ± 20,00	23,00 ± 9,00	Z = 0,311 p = 0,756
Общий белок, мкмоль/л	9,89 ± 4,19	9,24 ± 2,54	Z = 1,761 p = 0,078
Креатинин, мкмоль/л	48,00 ± 7,00	50,00 ± 10,00	Z = 0,438 p = 0,661
ЛДГ, Ед/л	150,00 ± 30,50	177,43 ± 31,08	Z = 3,185 p = 0,001
КФК, Ед/л	66,70 ± 30,20	71,40 ± 30,13	t = 0,643 p = 0,523
Альбумин, г/л	42,91 ± 2,35	43,00 ± 4,00	Z = 0,573 p = 0,567
Глобулины, г/л	24,44 ± 4,49	23,00 ± 5,00	Z = 0,723 p = 0,469
АМК, ммоль/л	3,36 ± 1,60	4,34 ± 1,19	Z = 2,673 p = 0,008
K ⁺ , ммоль/л	4,53 ± 0,33	4,26 ± 0,44	t = 2,241 p = 0,031

Выполненное ранее исследование F. Zhou и соавт. [4] показало, что фактором риска при COVID-19 является пожилой возраст.

H. Tong и соавт. [5] обнаружили, что для COVID-19 характерны визуализация симптома «матового стекла» и лёгочная консолидация у пациентов в критическом состоянии. Плевральный выпот, двусторонние поражения корня и лимфаденопатия средостения отмечались редко, что соответствовало результатам собственного исследования. У большинства пациентов были обнаружены очаги фиброза и кальциноза, свидетельствующие о хроническом течении болезни. Для оценки прогноза потребовались дополнительные исследования. По результатам КТ у 7 (15,2%) пациентов степень симптома «матового стекла» стала более тяжёлой после лечения, что соответствовало выводам X. Chen и соавт. [6]. Авторы полагали, что состояние пациентов ухудшилось после начального лечения, и динамическая оценка КТ грудной клетки выявила увеличение поражения по сравнению с первоначальным исследованием [6]. F. Pan и соавт. [7] отмечали отрицательные результаты сканирования лёгких на ранней стадии (0–4-й день от появле-

ния начальных симптомов), однако повторное КТ выявило аномалии, как и у 21,2% пациентов с отрицательными результатами по КТ на ранней стадии в исследовании X. Ding и соавт. [8]. Тем не менее Всемирные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19 (версия 7), определяют лёгкое течение заболевания как «совокупность лёгких клинических симптомов без признаков пневмонии по результатам визуализации». Это утверждение является весьма спорным, и мы считаем, что это указывает на важность повторной КТ-визуализации лёгких. В нашем исследовании у 2 пациентов в течение всего периода наблюдения сохранялось нормальное состояние. Период между двумя КТ-исследованиями составил 9 дней. Таким образом, отрицательные результаты КТ заставили нас использовать другие тесты, такие как анализ крови, для определения степени тяжести заболевания.

В нашем исследовании содержание лейкоцитов и лимфоцитов было в основном нормальными, и только у отдельных пациентов наблюдалось снижение их количества. В то же время повышение концентрации СРБ у 9,9% пациентов указывало на наличие воспаления. Следует отметить, что L. Li и соавт. [9] обнаружили, что лимфоцитопения (64,5%), повышение концентрации СРБ (44,3%), активности ЛДГ (28,3%) и лейкоцитопения (29,4%) у пациентов с COVID-19 встречаются чаще, что характерно для острой респираторной вирусной инфекции. Y. Zhou и соавт. [10] выявили, что содержание лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и доля лимфоцитов (%) у больных COVID-19 были ниже, а концентрация СРБ — выше, чем у пациентов с гриппом А и ОРВИ. Исследование L. Li и соавт. [9] является метаанализом с участием большого числа больных тяжёлой формой COVID-19. Расхождение данных нашего исследования с более ранними публикациями [9, 10] указывает на то, что тяжёлая форма COVID-19 может привести к более значимым изменениям в показателях общего анализа крови. Исходя из данных **табл. 3**, становится очевидным, что содержание лейкоцитов и нейтрофилов имело статистически значимое различие между исследуемыми возрастными группами в представленном исследовании: так, для лиц старшей группы они

были ниже, чем для группы молодого возраста, хотя все оставались в пределах нормы. Из приведённых выше данных можно сделать вывод, что пожилые люди могут быть более восприимчивыми к COVID-19, что согласуется с предыдущими исследованиями.

В результатах биохимического анализа крови активность АЛТ и АСТ была повышена у разного количества пациентов, что в основном соответствовало клинической картине заболевания. Повышение активности ЛДГ наблюдалось только у 1 пациента, что может быть связано с небольшим размером выборки. Кроме того, у большинства пациентов (53,5%) было обнаружено снижение концентрации креатинина. Высокая концентрация креатинина и активность ЛДГ были ассоциированы с тяжёлой формой заболевания [11], хотя в других работах прослеживается тенденция к снижению концентрации креатинина у тяжелобольных пациентов [12]. Однако известно, что снижение концентрации креатинина может возникать при недоедании и чрезмерном истощении организма. Некоторые объяснения этому можно получить в исследовании P. Cao и соавт. [13], в котором у пациентов с COVID-19 от наступления заболевания до постановки диагноза проходило длительное время, в 14,1% случаев снижалась концентрация Hb. Возникает подозрение, что из-за длительного периода болезни организм пациента долгое время находился в состоянии отрицательного азотистого баланса, что привело к снижению концентрации креатинина.

M. Butler и R. Barrientos [14] считают, что потребление большого количества клетчатки, цельного зерна, ненасыщенных жиров и антиоксидантов способствует выздоровлению и улучшению прогноза у пациентов с COVID-19. Результаты показали, что у 8,5% пациентов уровень глобулинов в крови был снижен, в то время как концентрация альбумина была чаще нормальной. Глобулиновая фракция представляет собой смесь различных белков, включая иммуноглобулин и комплемент, различных гликопротеинов, металлсвязывающих белков, различных липопротеинов и ферментов. Глобулины тесно связаны с иммунной функцией и вязкостью плазмы. Длительное использование глюкокортикостероидов или иммунодепрессантов может привести к снижению содержания гло-

булинов в крови. В настоящем исследовании ни один из пациентов не принимал такие препараты в течение длительного времени, и эту ситуацию можно было в принципе исключить. Было высказано предположение, что снижение содержания глобулинов могло быть связано с подавлением иммунной системы пациентов вирусом SARS-CoV-2.

Несмотря на то что почти все показатели были в норме, мы всё же обнаружили некоторую разницу между возрастными группами: так, активность ЛДГ и концентрация АМК в старшей возрастной группе были выше, чем в младшей возрастной группе, концентрация АМК была индикатором функции почек. Исследование Y. Cheng и соавт. [15] показало, что у 13,1% больных COVID-19 отмечается повышенная концентрация АМК, при этом у 5,1% пациентов происходит острое повреждение почек. Кроме того, средняя активность ЛДГ была повышена, особенно у пациентов с высоким исходным содержанием креатинина. Однако в нашем исследовании не отмечалось статистической разницы по концентрации креатинина между группами сравнения, хотя его уровень в старшей группе был немного выше, чем в группе молодого возраста.

Заключение

Таким образом, возраст является фактором риска при COVID-19. На основании результатов нашей работы требуются дополнительные исследования по изучению вопроса, является ли возраст независимым фактором риска при COVID-19. Статистически значимого различия по результатам КТ лёгких между группами не выявлено, однако

статистически значимое различие наблюдалось по содержанию лейкоцитов, нейтрофилов, активности ЛДГ, концентрации АМК и K^+ . Ограничение исследования, каковым является недостаточный размер выборки, может привести к слишком большому значению p , значит, для выводов требуется большее число наблюдений.

Кроме того, для дальнейших случаев диагностики и лечения COVID-19 более существенное значение могут иметь показатели крови.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа проведена при поддержке грантами Национального фонда естественных наук Китая (№ 81870028; 81900029 и 81470241) и Программы провинции Чжэцзян по развитию одарённых людей в области инноваций высокого уровня в сфере здравоохранения (№ А-2017-СХСР02).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Funding. This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81870028, 81900029 and 81470241) and the Zhejiang provincial program for the Cultivation of High-level Innovative Health Talents (No. A-2017-CXCR02).

Conflict of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Authors contribution. All authors made a significant contribution to the research, read and approved the final version before publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401-402. doi: 10.1002/jmv.25678.
- Hong KH, Lee SW, Kim TS. Guidelines for laboratory diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med.* 2020;40(5):351-360. doi: 10.3343/alm.2020.40.5.351.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment plan for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Seventh edition. Beijing, China; 2020.
- Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Tong H, Xu YY, Yang B. The diagnostic value of HRCT imaging for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Int J Med Radiol.* 2020;43(2):135-139. doi: 10.19300/j.2020.L18014.
- Chen X, Liu S, Zhang C. Dynamic chest CT evaluation in three cases of 2019 novel coronavirus pneumonia. *Arch Iran Med.* 2020;23(4):277-280. doi: 10.34172/aim.2020.11.
- Pan F, Ye T, Sun P. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology.* 2020;295(3):715-721. doi: 10.1148/radiol.2020200370.
- Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol.* 2020;127:109009. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109009.

9. Li LQ, Huang T, Wang YQ. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577-583. doi: 10.1002/jmv.25757.
10. Zhou YP, Zhu CX, Wan XW. Clinical characteristics and laboratory examination results of 3886 patients with fever and cough in Xianning district. *Lab Med Clin.* 2020;17(11):1541-1545.
11. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
12. Cao J, Shen J, Zhu HC. Clinical significance of low serum creatinine in critically ill patients. *Chin J Clin (Electronic Edition).* 2011;5(22):6791-6794.
13. Cao PM, Li XX, Yan XF. Retrospective epidemiological analysis of 223 COVID-19 pneumonia cases in the main urban area of Chongqing. *J Southwest University (Natural Science Edition).* 2020;42(03):10-16. doi: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.03.002.
14. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun.* 2020;87:53-54. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.040.
15. Cheng Y, Luo R, Wang K. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.

* **Yaqing Li**, Department of Internal medicine, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou, Zhejiang 310022, P.R.C.; **e-mail:** lidoctor03@126.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7379-8151>

Yaona Jiang, **e-mail:** jiangyaona@126.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5431-4126>

Dong Yuan, **e-mail:** 1002376662jrs@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8723-5077>

Guanghua Hou, **e-mail:** houguanghua11@126.com

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 10.09.20

Принята к печати 04.10.20

Received 10.09.20

Accepted 04.10.20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бреслав Н.В., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Кириллова Е.С., Росаткевич А.Г., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И.

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

Чувствительность вирусов гриппа к специфическим химиопрепаратам в России в 2017–2020 гг. Редкие находки и перспективные препараты

Обоснование. В статье представлены результаты изучения эффективности противогриппозных препаратов в России в период 2017–2020 гг. Определена чувствительность циркулирующих штаммов вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B к ингибиторам нейраминидазы — осельтамивиру, занамивиру и ремантадину. Проведён анализ научных статей как отечественных, так и зарубежных исследователей по новым перспективным химиопрепаратам в отношении вирусов гриппа.

Цель — изучение чувствительности циркулирующих штаммов вирусов гриппа к специфическим противогриппозным препаратам в рамках проведения мониторинга в период 2017–2020 гг.

Материалы и методы. Исследование осуществлялось в рамках эпидемиологического надзора за циркулирующей вирусом гриппа с использованием коллекции лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа. Под критерии отбора попадали штаммы, выделенные от беременных, пациентов с осложнённым течением гриппозной инфекции и с тяжёлой острой респираторной инфекцией, летальными исходами, а также пациентов, проходивших курс лечения специфическими препаратами. В работе применяли вирусологические, иммунологические и молекулярно-генетические методы и использовали субстанции осельтамивира карбоксилата, занамивира и ремантадина.

Результаты. За период 2017–2020 гг. была изучена чувствительность 541 эпидемического штамма вирусов гриппа A и B к противогриппозным препаратам. Большинство изученных штаммов сохранили чувствительность к ингибиторам нейраминидазы. Исключение составили в 2017/2018 гг. 5 штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, резистентных к осельтамивиру, и 2 штамма вируса гриппа B, один из которых со сниженной чувствительностью к осельтамивиру, второй — к занамивиру; в 2019/2020 гг. — штамм вируса гриппа A(H1N1)pdm09 с пониженной чувствительностью к обоим препаратам. В сезон 2018/2019 гг. изолирован штамм вируса гриппа A/Москва/246/2018 A(H1N1)pdm09, который оказался чувствительным к ремантадину.

Заключение. Основными и наиболее часто встречающимися генетическими маркерами резистентности вирусов гриппа к специфическим препаратам являются замена H274Y в NA вируса гриппа A(H1N1)pdm09 для осельтамивира и замена S31N в белке M2 вирусов гриппа A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) для ремантадина. Учитывая низкую частоту штаммов с пониженной чувствительностью к препаратам с антинейраминидазной активностью, можно уверенно говорить о том, что они остаются препаратами выбора для лечения и профилактики гриппозной инфекции.

Ключевые слова: вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B, осельтамивир, занамивир, ремантадин, эффективность, резистентность, чувствительность, мутации, мониторинг.

Для цитирования: Бреслав Н.В., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Кириллова Е.С., Росаткевич А.Г., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Чувствительность вирусов гриппа к специфическим химиопрепаратам в России в 2017–2020 гг. Редкие находки и перспективные препараты // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020;25(2):65–77. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID46440>

Breslav N.V., Krasnoslobotsev K.G., Mukasheva E.A., Kirillova E.S., Rosatkevich A.G., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I.

N.F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Sensitivity of influenza viruses to specific drugs in Russia during 2017–2020. The rare finds and perspective antivirals

BACKGROUND: The article presents the results of studying the effectiveness of anti-influenza drugs in Russia in the period 2017–2020. The sensitivity of circulating strains of influenza viruses A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B to neuraminidase inhibitors – oseltamivir, zanamivir and rimantadine was determined. The analysis of scientific articles by both domestic and foreign researchers on new promising chemotherapy drugs for influenza viruses was carried out.

AIMS: study of the sensitivity of influenza viruses circulating strains to specific anti-influenza drugs in the framework of monitoring in the period 2017–2020.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted within the framework of epidemiological surveillance of the influenza viruses circulation using the collection of the influenza etiology and epidemiology laboratory with the following criteria for selecting strains isolated from pregnant women, patients with complicated flu infection and severe acute respiratory infection (SARI), lethal outcomes, as well as patients undergoing treatment with specific drugs. Virological, immunological,

and molecular genetic methods were used in the study, and following drugs substances were used: oseltamivir carboxylate, zanamivir, and rimantadine.

RESULTS: For the period 2017–2020, the sensitivity of 541 influenza A and B viruses epidemic strains to anti-influenza drugs was studied. Most of the studied strains remained sensitive to neuraminidase inhibitors. The exceptions were: in 2017/2018 — 5 strains of the influenza A(H1N1)pdm09 virus resistant to oseltamivir and 2 strains of the influenza B virus, one with reduced sensitivity to oseltamivir; the second — to zanamivir; in 2019/2020 — influenza A(H1N1)pdm09 virus strain with reduced sensitivity to both drugs.

In the 2018/2019 season, an influenza A/Moscow/246/2018 A(H1N1)pdm09 strain was found to be sensitive to rimantadine.

CONCLUSIONS: The main and most common genetic markers of influenza viruses resistance to specific drugs are: for oseltamivir — substitution H274Y in the influenza A(H1N1)pdm09 virus NA; for rimantadine — substitution S31N in the influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses M2 protein. Taking into account the low frequency of strains with reduced sensitivity to drugs with antineuraminidase activity, can confidently approve that they remain the drugs of choice for the treatment and prevention of influenza infection.

Key words: influenza viruses A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B, oseltamivir, zanamivir, rimantadine, efficacy, resistance, sensitivity, mutations, monitoring.

For citation: Breslav NV, Krasnoslobotsev KG, Mukasheva EA, Kirillova ES, Rosatkevich AG, Kolobukhina LV, Burtseva EI. Sensitivity of influenza viruses to specific drugs in Russia during 2017–2020. The rare finds and perspective antivirals. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(2):65-77. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID46440>

Обоснование

До 2017 г. в России достижениями отечественных исследователей были рекомендованы к практическому применению для лечения и профилактики гриппа следующие специфические химиопрепараты с доказанным механизмом противовирусного действия:

- с 1990 г. — умифеновир (Арбидол). Активное вещество вступает во взаимодействие с поверхностным белком вирусов гриппа А и В — гемагглютинином (hemagglutinin, HA), тем самым ингибируя его функции в цикле вирусной репродукции [1]. Препарат выпускается в разных лекарственных формах, рекомендован для применения у взрослых и детей с 3 лет;
- в 2016 г. зарегистрирован воспроизведённый лекарственный препарат с антинейраминидазной активностью Номидес™, содержащий активное действующее вещество осельтамивир (до этого времени и по настоящий день на практике успешно применяются зарубежные препараты Тамифлю[®], Roche, Швейцария, и Реленза™, GSK, Великобритания). Номидес рекомендован для лечения и профилактики гриппа А и В у взрослых и детей с 3 лет и имеет удобную форму (капсулы) выпуска и дозировку (30, 45 и 75 мг), что позволяет назначать адекватные режимы дозирования при терапии разных возрастных групп [2].

Ремантадин (блокатор M2 ионного канала вирусов гриппа А) был впервые получен в 1963 г. и

запатентован в 1965 г. в США. В Советском Союзе исследованиями ремантадина занимались учёные Института оргсинтеза Академии наук Латвийской ССР. Следует отметить, что, согласно докладу Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), опубликованному в 2011 г., около 100% штаммов вирусов гриппа А, циркулирующих на момент опубликования доклада, устойчивы к действию препарата, и его назначение более не рекомендуется. Резистентность к препаратам адамантанового ряда в популяции вируса гриппа А(H3N2) была отмечена с 2002 г., а к 2009 г. количество устойчивых штаммов достигло 99% (пандемический вирус гриппа А(H1N1)pdm09 уже содержал замену S31N в M2 белке) [3]. Адамантанчувствительные вирусы гриппа циркулируют по настоящий день, но их количество очень низкое. На пике эпидемического сезона 2016/2017 г. в Австралии адамантанчувствительные штаммы А(H3N2) были детектированы в 8,7% случаев, однако во всём мире частота их циркуляции не превышает 1%. И, наоборот, осельтамивир-резистентность штаммов А(H1N1), которые в настоящее время исторически циркулируют с крайне низкой частотой, выросла почти до 100% в 2009 г. вплоть до появления осельтамивирчувствительного А(H1N1)pdm09 вируса гриппа [3].

Таким образом, на сегодняшний день во всех странах мира, включая Россию, ингибиторы нейраминидазы (neuraminidase inhibitors, NAI) оста-

ются основными препаратами выбора для лечения гриппозной инфекции, вызванной вирусами гриппа А и В, а также для создания стоковых запасов на случай пандемии. В то время как осельтамивир и занамивир являются препаратами широкого назначения, перамивир и ланинамивир применяют при лихорадочных состояниях лишь в некоторых странах [4]. Специфический механизм их действия основан на блокировании активного центра нейраминидазы (neuraminidase, NA) вирусов гриппа, что препятствует высвобождению вновь сформированных вирионов и распространению вирусов от клетки к клетке [5].

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в отношении эффективности и доступности противовирусных препаратов предусматривают мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов к применяемым на практике препаратам, оценку их эффективности при лечении и профилактике, а также разработку и внедрение новых форм [6, 7]. Все эти направления имеют значение для диверсификации запасов антивирусных препаратов с целью избежать случаев появления резистентных к ним штаммов и их закрепления в популяции циркулирующих вирусов гриппа.

На сегодняшний день в мире циркулируют вирусы гриппа человека А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и две эволюционные линии вирусов гриппа В (Ямагата- и Викторияподобные), сохраняющие чувствительность к препаратам с антинейраминидазной активностью и резистентные к препаратам адамантанового ряда. Эффективность практического применения специфических препаратов напрямую зависит от чувствительности к ним циркулирующих штаммов вирусов гриппа. Важными факторами, предупреждающими риск формирования резистентных штаммов, могут являться раннее назначение препаратов и адекватные терапевтические дозы. Кроме того, эксперты ВОЗ не рекомендуют применение NAИ для профилактики гриппа, в том числе при риске инфицирования вирусами гриппа птиц [6, 7].

Всё вышесказанное оправдывает **цель настоящей работы** — изучение чувствительности циркулирующих штаммов вирусов гриппа к специфическим противогриппозным препаратам в рамках проведения мониторинга в период 2017–2020 гг.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации Центром экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ), Национальным центром по гриппу, сотрудничающим с ВОЗ (НЦГ), Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Москва; далее НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Период наблюдения — с 40-й недели (октябрь) 2017 г. по 26-ю неделю (июнь) 2020 г.

Критерии отбора материала. В исследование были включены штаммы вирусов гриппа А и В из коллекции лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, изолированные из клинического материала от пациентов, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 г. Москвы (далее ИКБ № 1), а также амбулаторных и госпитализированных пациентов с опорных баз, сотрудничающих с НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (секционный материал — ткани бронхов, трахеи, лёгких, селезёнки; беременные женщины, пациенты с осложнённым течением гриппозной инфекции и тяжёлой острой респираторной инфекцией, а также пациенты, проходившие курс лечения NAИ).

Изоляцию вирусов гриппа проводили по общепринятым методикам из клинических материалов на клетках культуры ткани MDCK (грипп А(Н1N1)pdm09 и В) и ткани MDCK-SIAT1 (грипп А(Н3N2)), любезно предоставленной для научных целей автором линии М. Matrosovich [8, 9].

Типирование изолятов проводили в реакции торможения гемагглютинирующей активности по общепринятой методике с диагностическими сыворотками к эталонным и эпидемическим вирусам гриппа [8, 10].

Антинейраминидазные препараты. Осельтамивир карбоксилат, субстанция (Oseltamivir carboxylate D-tartrate salt) была любезно предоставлена компанией F. Hoffman-La Roche Ltd., Швейцария. Занамивир, субстанция ([4S,5R,6R]-5-ацетиламино-4-гуанидино-6-(1S,2R,3-тригидроксипропил)-5,6-дигидро-4Н-пиран-2-карбоксилат) любезно предоставлена сотрудниками GSK Ltd., Великобритания.

Для определения минимальной ингибирующей концентрации (minimal inhibitory concentration, IC_{50}) субстанций осельтамивира карбоксилата и занамивира использовали функциональный флуоресцентный метод подавления нейраминидазы вирусов гриппа А и В с субстратом MUNANA (Sigma-Aldrich, США) [11]. Учёт результатов проводили с помощью оптического спектрофотометра Biotek, Synergy HT (США) на протоколе флуоресценции при длине волны возбуждения 355 нм и эмиссии 460 нм. Результаты обсчитывали в Microsoft Excel.

Молекулярно-генетические исследования штаммов вирусов гриппа проводили совместно с международными центрами по гриппу — Центром ВОЗ по надзору, эпидемиологии и контролю за гриппом, Центрами по контролю за заболеваемостью и профилактике (CDC&P, Атланта, США); Всемирным Крик Центром по гриппу (WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, Лондон, Великобритания), ФГБЦ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия) и согласно методикам, описанным ранее [12–14]. Использовали метод конвекционного секвенирования фрагментов NA по Сенгеру для выявления известных маркерных мутаций, ответственных за пониженную чувствительность к NAI. Фрагменты NA получали в полимеразной цепной реакции с использованием праймеров N1sw-15F 5'-AAGCAGgAgTTTAAAATgAATCC-3', N1sw944R 5'-TTCTggTTgAAAgACACCC-3', N1sw497F 5'-TCCCTCTCCATACAACCTCAA-3', N1sw1417R 5'-TgAACAAAYTACTTgTCAAYg-gTA-3'. Реакцию секвенирования проводили с использованием набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing RR-100 (Thermo Scientific, США) в соответствии с инструкцией. Определение последовательностей NA выполняли на автоматическом секвенаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, США) согласно рекомендациям производителя. Анализ полученных последовательностей и их выравнивание проводили с использованием пакета программ DNASTAR-Lasergene v6, MEGA 6 Software.

Подавление экспрессии вирусных антигенов пандемических штаммов А(Н1N1)pdm09 под влиянием ремантадина изучали путём добавления пре-

парата в разных концентрациях (0,5–10,0 мкг/мл) при культивировании инфицированных вирусами гриппа клеток культуры ткани MDCK с последующим учётом результатов методом иммуноферментного анализа, как описано ранее [15]. Реакция учитывалась по оптической плотности при 450 нм на спектрофотометре фирмы Biotek, Synergy HT (США).

Результаты

В эпидемическом сезоне 2017/2018 г. была изучена чувствительность 81 штамма вирусов гриппа А и В к осельтамивиру и занамивиру (см. табл). Большинство штаммов (83%) выделено в г. Москве, при этом 76 изученных штаммов хорошо ингибировались препаратами в концентрациях, рекомендованных ВОЗ. В то же время 5 штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру ($IC_{50} = 610,8–926,3$ нМ) и сохранили чувствительность к занамивиру ($IC_{50} = 0,8–1,7$ нМ). В ходе анализа аминокислотных последовательностей NA этих штаммов была выявлена замена гистидина (histidine, H) на тирозин (tyrosine, Y) в позиции 274. Вирусы были изолированы из клинического материала от беременных женщин в возрасте 20–35 лет, поступивших в ИКБ № 1 в начале эпидемического сезона. Женщины были госпитализированы с диагнозом «грипп» и не были привиты гриппозной вакциной. Помимо симптоматического лечения и антибиотикотерапии трём женщинам из пяти был назначен осельтамивир в стационаре. Штамм А/Москва/102/2017 (Н1N1)pdm09 выделен из клинического материала, взятого на второй день от начала приёма препарата; А/Москва/11/2018 (Н1N1)pdm09 — на первый день приёма препарата; А/Москва/12/2018 (Н1N1)pdm09 — на третий день приёма препарата. У всех женщин, получавших лечение осельтамивиром, лихорадка закончилась в первый и второй дни приёма препарата, что свидетельствует об эффективности применяемой стационарной схемы лечения.

В эпидемическом сезоне 2018/2019 г. было исследовано 70 штаммов вирусов гриппа А и В (79% выделены от пациентов г. Москвы). Все штаммы сохранили благоприятный профиль чувствительности к NAI (см. табл). Помимо проведённых исследований относительно ингибиторов

Изучение чувствительности вирусов гриппа к специфическим препаратам в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Эпидемический сезон, гг.	Вирусы гриппа	Число штаммов	Летальные случаи	Беременные	ТОРИ	Находки
2017/2018	A(H1N1) pdm09	40	4	28	6	5 штаммов HRI* к осельтамивиру (H274Y в NA); 87,5% NI к NAI
	A(H3N2)	18	–	–	2	100% NI к NAI
	B	23	–	10	4	1 штамм RI к осельтамивиру (H273Y в NA) 1 штамм RI к занамивиру; 91% NI к NAI
2018/2019	A(H1N1) pdm09	45	1	19	1	1 штамм A(H1N1)pdm09 чувствительный к ремантадину; 100% NI к NAI
	A(H3N2)	19	–	4	–	
	B	6	–	–	1	
2019/2020	A(H1N1) pdm09	81	3	18	4	1 штамм RI к осельтамивиру и занамивиру (R152K в NA); 98% NI к NAI
	A(H3N2)	10	–	–	–	100% NI к NAI
	B	48	–	22	–	

Примечание. * — профили чувствительности вирусов гриппа к NAI по официальным критериям Всемирной организации здравоохранения: NI — нормальное ингибирование, RI — сниженное ингибирование, HRI — сильно сниженное ингибирование. ТОРИ — тяжёлая острая респираторная инфекция.

NA, в этом эпидемическом сезоне в серии экспериментов было изучено влияние ремантадина на репродукцию 13 пандемических штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09. В отношении 12 изученных штаммов (скрининговое исследование) процент ингибирования вирусной репродукции при концентрации препарата 5,0 мкг/мл не превышал 27%. Для большинства штаммов это значение было равно нулю. Следует отметить, что в январе 2019 г. в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи был выделен штамм вируса гриппа A(H1N1)pdm09 — A/Москва/246/2018, который показал снижение репликации в клетках культуры ткани MDCK в присутствии ремантадина. Согласно средним данным серии опытов по исследованию специфической активности ремантадина в отношении этого штамма, активность была дозозависимой, т.е. увеличение концентрации препарата от 0,5 до 10,0 мкг/мл приводило к возрастанию процента подавления вирусной репродукции от 0 до 100% соответственно для разных вирусных разведений. По результатам генетического анализа, этот

штамм и клинический материал, из которого он был изолирован, не имели аминокислотной замены серина (serine, S) на аспарагин (asparagine, N) в 31-м положении белка M2, которая отвечает за резистентность к препаратам адамантанового ряда.

В эпидемическом сезоне 2019/2020 г. было исследовано 139 штаммов вирусов гриппа, из них 118 (85%) из г. Москвы и 21 (15%) из других регионов России. Большинство изученных штаммов оставались чувствительными как к осельтамивиру, так и к занамивиру в концентрациях, рекомендованных ВОЗ (см. табл.). Штамм A/Чебоксары/125/2020 (H1N1)pdm09, изолированный от пациента с пневмонией, проявил пониженную чувствительность как к осельтамивиру ($IC_{50} = 98,9$ нМ), так и к занамивиру ($IC_{50} = 13,1$ нМ). Результаты полногеномного секвенирования данного штамма выявили наличие 8 мутаций в гене NA, одна из которых в активном сайте белка R152K отвечает за сниженную чувствительность к антинейраминидазным препаратам, другая — S31N в белке M2 — ответственна за резистентность к препаратам адаман-

танового ряда. Также в сезоне 2019/2020 г. изолированный на вторые сутки от начала лечения осельтамивиром штамм А/Москва/38/2020 (H1N1) pdm09 от пациента ИКБ № 1 оставался чувствительным как к осельтамивиру, так и к занамивиру в концентрациях, рекомендованных ВОЗ.

В рамках международного сотрудничества большинство вирусов гриппа, в частности 85 А(H1N1) pdm09, 103 А(H3N2) и 61 В, отправленных в сотрудничающие Центры в период 2017–2020 гг., показали нормальную чувствительность к препаратам с антинейраминидазной активностью. Исключение составили 2 штамма вируса гриппа В, один из которых — В/Москва/107/2017 — показал сниженную чувствительность к осельтамивиру (замена H273Y в NA), но сохранил чувствительность к занамивиру; другой — В/Москва/01/2018 — сниженную чувствительность к занамивиру и нормальную — к осельтамивиру (см. табл.).

Обсуждение

До настоящего исследования в период с 2009 по 2016 г. в Институте вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России из всех протестированных образцов, содержащих вирусы гриппа А(H1N1) pdm09, А(H3N2) и В, в двух (0,4%) с вирусом гриппа А(H1N1) pdm09 была детектирована сильно сниженная чувствительность (highly reduced inhibition, HRI) к осельтамивиру (мутация H274Y), один из которых был от пациента с летальной пневмонией [2, 16]. Следует отметить, что в начале 2013 г. был изолирован осельтамивиррезистентный пандемический штамм вируса гриппа А/ИВ-Москва/34/2013 (H1N1) pdm09. Вирус был выделен из клинического материала от непривитого от гриппа пациента ИКБ № 1 в возрасте 22 лет без хронических заболеваний, со стандартной симптоматикой при неосложнённом течении инфекции (лихорадка, слабость, трахеит, фарингит) и назначенной в стационаре противовирусной терапией Ингавирином (90 мг/сут.). Молекулярно-генетическое исследование носоглоточного смыва и изолированного из него штамма показало наличие замены H274Y в белке NA, что указывало на сильно сниженную чувствительность к осельтамивиру. Результат изучения чувствительности штамма к NA1 в фенотипическом MUNANA тесте:

IC₅₀ для осельтамивира составила 569,4 nM (HRI), IC₅₀ для занамивира — 0,6 nM (normal inhibition, NI). Штамм депонирован в Государственную коллекцию вирусов Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, номер депонирования 2761.

В более раннем клиническом исследовании в период пандемии 2009/2010 г. от пациента ИКБ № 1 с гриппом на 5-й день лечения осельтамивиром был выделен первый штамм вируса гриппа А(H1N1) pdm09 с маркером резистентности H275Y в NA [16]. При депонировании в Государственную коллекцию вирусов штамму А/ИВ-Москва/17/2010 (H1N1)v был присвоен номер депонента 2609. В то же время штамм оставался чувствительным к Арбидолу (умифеновир) и резистентным к ремантадину. Проведённые исследования подтверждают многочисленные литературные данные о формировании вирусной устойчивости в процессе терапии специфическими препаратами [3, 17].

Следует отметить, что все изученные в эпидемическом сезоне 2015/2016 г. штаммы А(H1N1) pdm09 были чувствительны к умифеновиру (10,0 мкг/мл). Кроме того, процент ингибирования репродукции для 25 штаммов, выделенных из аутопсийного материала, был сопоставим с таковым для штаммов, выделенных из носоглоточных смывов выздоровевших пациентов [18]. Арбидол активен в отношении вирусов гриппа А и В, включая высокопатогенные А(H5N1), а также осельтамивиррезистентные штаммы с заменой H275Y в NA [1, 3]. Лечение умифеновиром мышей с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А(H1N1) pdm09, привело к повышению выживаемости и увеличению периода жизни, а также остановке потери веса в сравнении с группой плацебо [3]. Последующие стадии клинических исследований включали 5287 пациентов с острой респираторной инфекцией из 88 госпиталей 55 регионов России. Пневмония развилась у 14,1% из 1605 пациентов, получавших лечение умифеновиром, в течение первых 24 ч, у 18,1% из 714 пациентов и 48% из 148 пациентов, не получавших лечение препаратом, — в течение 48 ч. Раннее начало лечения умифеновиром снижает риск развития осложнений у пациентов с тяжёлым течением инфекции [3].

За период 2016–2017 гг. Национальными центрами ВОЗ (западная часть Тихого океана, США и Европа, а также незначительное количество вирусов с Восточного Средиземноморья, Африки и Юго-Восточной Азии) было проведено большое исследование, где в целом 18 915 вирусов гриппа А и В были протестированы на предмет чувствительности к ингибиторам NA [4]. В 0,5% (90 образцов) показано сниженное/сильно сниженное (RI/HRI) ингибирование одним или более NAI. Следует отметить, что частота встречаемости таких вирусов остаётся низкой с начала проведения Глобального надзора (2015/2016 — 0,8%; 2014/2015 — 0,5%; 2013/2014 — 1,9%; 2012/2013 — 0,6%) [17, 19, 20].

Из 2994 протестированных Национальными центрами ВОЗ в период 2016/2017 г. штаммов А(H1N1)pdm09 14 (0,5%) оказались с профилем RI/HRI к одному или более NAI [4]. Большинство этих вирусов (12) содержали замену H275Y в NA и были устойчивы к осельтамивиру и перамивиру. История лечения была известна для 7 случаев из 12: трое пациентов получали осельтамивир, в то же время четверо не получали лечения ни одним из NAI. Стоит отметить, что на сегодняшний день вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 с заменой H275Y (H274Y) в NA — наиболее часто встречаемые с профилем осельтамивир-резистентности. Один вирус А(H1N1)pdm09 с профилем сниженной чувствительности (reduced inhibition, RI) как к занамивиру, так и осельтамивиру содержал замену S110F в NA и был изолирован от иммунокомпетентного пациента. Другой вариант А(H1N1)pdm09 с заменой D199G показал профиль низкой чувствительности (RI) к осельтамивиру. Пациент не получал лечения NAI, но история болезни и иммунный статус неизвестны.

Из 6844 штаммов А(H3N2) 7 (0,1%) оказались с профилем сниженного ингибирования (RI) к одному или более NAI [4]. Три штамма с заменой N329K, изолированные в Европейском регионе, показали пограничные значения сниженной чувствительности к осельтамивиру и занамивиру, причём данная замена была обнаружена ранее у вируса с нормальным профилем чувствительности к NAI. Вирус А(H3N2), выделенный от пациента с неизвестной историей лечения в Китае, содержал микс-замену D151D/G в NA и демонстрировал сниженное ингибирование (RI) занамивиром. Ранее вирус

из Японии с заменой D151N в NA показывал сниженное ингибирование тремя из четырёх NAI (кроме перамивира). Также стоит отметить, что данная мутация не регистрировалась при генотипировании NA из клинического образца, что может указывать на то, что замена индуцирована культивированием вируса в клеточной культуре или на присутствие изначально низкого количества варианта с заменой в клиническом материале.

Восемь (0,4%) из 2242 штаммов вирусов гриппа В (линия Викторияподобных) показали RI/HRI профили к одному или нескольким NAI [4]. Вирусы были получены из Мексики (2; I221V), США (1; A200T), Японии (1; H134Y/Н микс) и Китая (4; P76S, D197N, T43A/P124T, S246P). Вариант с заменой A200T был идентифицирован как в клиническом образце, так и в изоляте и показывал профиль сниженной чувствительности (RI) ко всем четырём NAI. Стоит отметить, что данная замена в NA вирусов гриппа В была выявлена ранее, но возникала в результате культивирования штамма на клетках культуры ткани MDCK. Все четыре штамма вируса гриппа В из Китая, демонстрировавшие RI профиль к осельтамивиру и/или занамивиру, были изолированы от иммунокомпетентных пациентов.

Три штамма (0,2%) из 1592 вирусов гриппа В (линия Ямагатаподобных) показали RI/HRI профили к одному или нескольким NAI [4]. Один вариант с заменой R150K как в клиническом материале, так и в изоляте выделен в Тайвани от пациента, не получавшего лечения ингибиторами, был высоко устойчив (HRI) ко всем четырём препаратам. Следующий вариант с заменой D197N был детектирован в США и показывал сниженное ингибирование (RI) как осельтамивиром, так и перамивиром. Обе эти замены находятся в активном сайте NA вируса гриппа, и ранее детектировались как возникшие в результате терапии препаратами.

В эпидемическом сезоне 2017/2018 г. рядом стран (Европейский регион, США) был протестирован 8261 штамм [20–24]. Из 2298 изученных штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 32 (1,4%) проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру, 2 — к занамивиру; из 3337 штаммов вируса гриппа А(H3N2) 2 штамма проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру и занамивиру; из 2626 штаммов вируса гриппа В

2 штамма проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру и 2 штамма — к осельтамивиру и занамивиру. Подавляющее большинство штаммов, циркулировавших в странах Северного полушария, сохранили чувствительность к препаратам с антинейраминидазной активностью.

В эпидемическом сезоне 2018/2019 г. было протестировано 4636 штаммов [20, 22–24]. Из 2591 изученного штамма вируса гриппа A(H1N1)pdm09 16 (0,6%) проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру; из 1790 штаммов вируса гриппа A(H3N2) 2 штамма проявили пониженную чувствительность к осельтамивиру; из 255 штаммов вируса гриппа B 1 штамм проявил пониженную чувствительность к осельтамивиру и занамивиру.

Результаты мониторинга чувствительности эпидемических штаммов к противовирусным препаратам в эпидемическом сезоне 2019/2020 г. показали, что из числа более чем 4000 протестированных образцов (Европейский регион, США) пониженную чувствительность к осельтамивиру проявили только 7 (0,4%) штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09 и 1 (0,1%) штамм вируса гриппа B, к занамивиру — 1 (0,1%) штамм вируса гриппа A(H1N1)pdm09 и 2 (0,1%) штамма вируса гриппа B, к обоим препаратам — 3 штамма вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B [20, 24]. Один штамм вируса гриппа A(H3N2) (Европейский регион), содержащий замену R292K в активном сайте NA, проявлял сильно сниженную чувствительность к осельтамивиру и сниженную — к занамивиру. В то же время все изученные штаммы были резистентны к препаратам адамантанового ряда.

Следует отметить, что аминокислотные замены, приводящие к профилям RI/HRI, могут вызывать снижение жизнеспособности вируса, что приводит к низкой репликации в культуре клеток по сравнению с чувствительным вариантом, особенно если изначально в клиническом образце количество RI/HRI варианта недостаточное [4]. Также для некоторых выявленных ранее замен существуют ограниченные доказательства того, что именно они действительно влияют на чувствительность вируса к ингибиторам NA. Риск возникновения циркулирующих резистентных штаммов может обуславливаться развившейся

устойчивостью в результате лечения инфекции [3]. Пятилетний опыт изучения формирования резистентности у вирусов гриппа А от принимавших осельтамивир пациентов показал, что частота возникновения устойчивых штаммов в 10 раз превышает у детей младше 5 лет (11,8%) и в 2 раза выше среди всех пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 (5,1%). Стоит отметить, что устойчивые штаммы также довольно часто возникают у иммунокомпромированных пациентов, которые продолжают выделять вирус некоторый период после лечения препаратами.

Таким образом, мировые данные за период 2017–2020 гг. в целом коррелируют с результатами, полученными в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, в отношении чувствительности циркулирующих вирусов гриппа к специфическим химиопрепаратам. Сохранены благоприятный профиль вирусной чувствительности к NAi и резистентность к ремантадину. Расширение эпиднадзора имеет первостепенное значение, так как в отношении некоторых препаратов против гриппа, находящихся на поздних стадиях клинических испытаний, уже были выявлены резистентные штаммы.

В настоящее время в Японии существует ряд противогриппозных химиопрепаратов с альтернативными механизмами действия на разные стадии вирусной репродукции [3, 4]. Одним из таких соединений является *фавипиравир*, разработанный в компании Toyama Chemical, — ингибитор полимеразы, аналог пуриновых нуклеозидов с широким спектром противовирусной активности, лицензированный в Японии с 2014 г. Применяется в отношении вирусов гриппа в случаях, если имеющиеся известные препараты уже неэффективны [3]. 30 мая 2020 г. фавипиравир, выпускаемый под торговым наименованием Ави-фавир, зарегистрирован в России как препарат, эффективный в отношении новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

При лечении гриппозной инфекции фавипиравиром облегчение симптомов происходит на 6–14 ч раньше по сравнению с группой плацебо [3]. На сегодняшний день резистентных к фавипиравиру штаммов у пролеченных пациентов не изолировано, но серия последовательных пассажей *in vitro* в присутствии препарата приводит к замене в белке PB1, что свидетельствует о том, что

устойчивые вирусы имеют право возникнуть при его активном клиническом применении.

Балоксавир (балоксавира марбоксил) — ингибитор эндонуклеазы с пролонгированным действием на стадии репликации вирусов гриппа А и В, разработанный японской компанией Shionogi & Co, является первым ингибитором PA белка, одобренный к лечению гриппозной инфекции в Японии и США с 2018 г. [3, 4]. Выпускается швейцарской фармацевтической компанией Roche с 2016 г. под торговой маркой Ксофлюза™. Препарат продемонстрировал широкую активность в отношении нескольких подтипов вируса гриппа А (H1N2, H5N1, H5N2, H5N6, H7N9, H9N2) [25]. Раннее начало лечения (< 48 ч) препаратом приводило к смягчению или полному исчезновению симптомов на 26,5 ч ранее, чем в группе плацебо, что сравнимо с теми же показателями для осельтамивира. Балоксавиррезистентные варианты вирусов были обнаружены в результате клинических испытаний у 17% пролеченных детей [4]. Во многих исследованиях отмечено, что резистентность в результате лечения наблюдалась в 20–23% случаев у пациентов в возрасте от 1 до 11 лет по сравнению с 8% случаев у пациентов в возрасте 12–64 лет [3]. Серийные пассажи вирусов в присутствии балоксавира привели к изоляции варианта с заменой I38T в белке PA со сниженной чувствительностью к препарату. Однако возникновение PA/I38T вариантов не приводило к увеличению времени исчезновения симптомов гриппозной инфекции у взрослых пациентов. У детей появление PA/I38T вариантов увеличивало время смягчения общих симптомов гриппа. Таким образом, замена PA/I38T может ассоциироваться с пролонгацией вирусной элиминации и общего периода заболевания.

В III фазе клинических испытаний находится ещё один препарат — *нимодивир* (компания Janssen Pharmaceutica, дочерняя компания Johnson & Johnson, США). Препарат эффективен в отношении вирусов гриппа А, является нуклеотидным PB2 ингибитором, механизм действия которого заключается в блокировании 7-метил-GTP-связывающего сайта [4]. Показал противовирусный эффект во II фазе клинических испытаний, однако устойчивые варианты с аминокислотными точечными заменами в

PB2 белке были найдены в 10% случаев. Нимодивир эффективно снижал вирусную нагрузку; при совместном применении с осельтамивиром в течение первых 72 ч от начала заболевания у пролеченных пациентов сокращался период вирусной элиминации на 36%, а время возвращения к нормальной жизнедеятельности уменьшалось на 61% в сравнении с применением только осельтамивира.

Препарат широкого спектра действия, известный с 1980 г., — *нитазоксанид* (Romark Laboratories, США), мишенью которого являются инфицированные вирусом клетки митохондрия [4]. Механизм его противовирусного действия заключается в сокращении продуцирования аденозинтрифосфата, что приводит к невозможности дальнейшей вирусной репликации. В настоящее время нитазоксанид проходит III и IV стадии клинических исследований своего ингибирующего действия на широкий спектр подтипов вирусов гриппа, а также вирусов, устойчивых к NA1. Препарат довольно хорошо переносится пациентами с частотой неблагоприятных побочных эффектов, сравнимых с группой плацебо; в серии вирусных пассажей в присутствии последовательно растущей концентрации нитазоксанида резистентных штаммов не выявлено.

Заключение

В период 2017–2020 гг. в рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России была изучена чувствительность выделенных из клинического материала от пациентов из городов Европейской части, Урала, Сибири и Дальнего Востока России штаммов вирусов гриппа А и В к ингибиторам NA осельтамивиру и занамивиру (541 штамм). Большинство изученных штаммов оставались чувствительными к обоим препаратам в концентрациях, рекомендованных ВОЗ.

Исключение составили:

- 5 штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09, изолированных из клинического материала от беременных женщин в начале сезона 2017/2018 г., которые проявили сильно сниженную чувствительность к осельтамивиру (HRI), но сохранили чувствительность к занамивиру (NI);

- 2 штамма вируса гриппа В, один из которых — В/Москва/107/2017 — показал сниженную чувствительность к осельтамивиру (RI), но сохранил чувствительность к занамивиру (NI), другой — В/Москва/01/2018 — сниженную чувствительность к занамивиру (RI) и нормальную к осельтамивиру (NI);
- изолированный в сезоне 2019/2020 г. от пациента с пневмонией штамм вируса гриппа А/Чебоксары/125/2020 (H1N1)pdm09 проявил пониженную чувствительность как к осельтамивиру (RI), так и к занамивиру (RI).

Также в сезоне 2018/2019 г. в отношении большинства изученных штаммов А(H1N1)pdm09 процент ингибирования вирусной репродукции в присутствии ремантадина был равен нулю. Исключение составил штамм вируса гриппа А/Москва/246/2018 А(H1N1)pdm09, который показал снижение репликации до 100% в присутствии препарата. По результатам генетического анализа, этот штамм не содержал аминокислотной замены серина (S) на аспарагин (N) в 31-м положении белка М2, которая отвечает за резистентность к препаратам адамантанового ряда.

Таким образом, основными и наиболее часто встречающимися генетическими маркерами резистентности вирусов гриппа к специфическим препаратам являются:

- замена H274Y в NA вируса гриппа А(H1N1)pdm09 для осельтамивира;
- замена S31N в белке М2 вирусов гриппа А(H1N1)pdm09 и А(H3N2) для ремантадина.

Учитывая низкую частоту штаммов с пониженной чувствительностью к препаратам с антинейраминидазной активностью, можно уверенно говорить о том, что они остаются препаратами выбора для лечения и профилактики гриппозной инфекции. Дальнейшие исследования предполагают изучение роли комбинированной терапии препаратами с отличающимся механизмом действия. Новые препараты и схемы их комбинированного применения в случае тяжёлого протекания инфекции представляют перспективу укрепления уже существующего арсенала для лечения и профилактики гриппа и обеспечения готовности к пандемии в будущем. Также является очень существенным расширение методологии мониторинга чувствительности ежегодно цирку-

лирующих штаммов к противовирусным препаратам и параллельное исследование механизмов возникновения резистентности к ним.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование было частично поддержано Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, США), Кооперативным соглашением «Поддержание потенциала по надзору за гриппом в России».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Бреслав Н.В. — разработка концепции и дизайна исследований, проведение исследований, сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста рукописи; Краснослободцев К.Г. — проведение молекулярно-генетических исследований, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста рукописи; Мукашева Е.А., Кириллова Е.С., Колобухина Л.В. — проведение исследований и редактирование текста рукописи; Росаткевич А.Г. — сбор информационного материала и редактирование текста рукописи; Бурцева Е.И. — разработка концепции и дизайна исследований, редактирование и утверждение окончательного варианта текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследований и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Благодарности. Авторы благодарны сотрудникам опорных баз, представленных территориальными управлениями и Центрами гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в Европейской части (Великий Новгород, Липецк, Владимир, Ярославль, Пенза и Чебоксары), на Урале (Оренбург), в Сибири (Томск) и на Дальнем Востоке (Владивосток и Биробиджан), а также сотрудникам ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗ г. Москвы за предоставление данных и образцов клинических материалов; коллегам из сотрудничающих центров по гриппу ВОЗ — Всемирный Крик Центр по гриппу (Милл Хилл, Лондон, Великобритания), Центры по контролю за заболеваемостью и профилактике

(CDC&P; Атланта, США) и ФГБЦ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), а также сотрудникам НПО «ДНК-технология» (Москва, Россия) и заведующей лабораторией анализа геномов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России к.б.н., доценту Вороной Ольге Львовне за проведение молекулярно-генетического анализа эпидемических штаммов.

Funding. The work was supported by the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA, Cooperative agreement “The support of potential for influenza surveillance in Russia”.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Authors contribution. Breslav N.V. — developing the concept and design of research, conducting

research, collecting and analyzing literary sources, writing and editing the text of the manuscript; Krasnoslobotsev K.G. — conducting molecular genetic research, collecting and processing material, writing and editing the text of the manuscript; Mukasheva E.A., Kirillova E.S., Kolobukhina L.V. — conducting research and editing the text of the manuscript; Rosatkevich A.G. — collecting information material and editing the text of the manuscript; Burtseva E.I. — development of the research concept and design, editing and approval of the final version of the manuscript text. All authors confirm their authorship in accordance with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the concept development, research and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication).

ЛИТЕРАТУРА

- Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res.* 2009;81(2):132-140. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
- Бурцева Е.И., Бреслав Н.В., Кириллова Е.С., и др. Ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа: эффективность в постпандемический период // *Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции.* — 2016. — Т.44. — №2. — С. 32–36.
- Beigel J.H., Nam H.N., Adams P.L., et al. Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isiv Antiviral Group conference. *Antiviral Res.* 2019;167:45-67. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.04.006.
- Lackenby A., Besselaar T.G., Daniels R.S., et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and status of novel antivirals, 2016–2017. *Antiviral Res.* 2018;157:38-46. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.07.001.
- Colman P.M., Varghese J.N., Laver W.C. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase. *Nature.* 1983;303(5912):41-44. doi: 10.1038/303041a0.
- Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г., и др. Изоляция 24.05.2009 г. и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ N 2452 от 24.05.2009 г.) первого штамма A/IV-Moscow/01/2009 (H1N1)sw1, подобного свиному вирусу A(H1N1), от первого выявленного 21.05.2009 г. больного в г. Москве // *Вопросы вирусологии.* — 2009. — Т.54. — №5. — С. 10–14.
- Sominina A., Burtseva E., Erokin M., et al. Influenza surveillance in Russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012. *Am J Infect Dis.* 2013;9(3):77-93. doi: 10.3844/ajidsp.2013.77.93.
- WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization; 2011. 153 p.
- Matrosovich M., Matrosovich T., Carr G., et al. Over-expression of the alpha-2,6-sialyltransferase in MDCK cells increases influenza virus sensitivity to neuraminidase inhibitors. *J Virol.* 2003;77(15):8418-8425. doi: 10.1128/jvi.77.15.8418-8425.2003.
- Методические рекомендации «Выделение вирусов сезонного и потенциально пандемического гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация» (утверждены ФС по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 18 апреля 2006 г. № 0100/4430-06-34). Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4082733/>. Ссылка активна на 15.06.2020.
- Leang S.K., Hurt A.C. Fluorescence-based neuraminidase inhibition assay to assess the susceptibility of influenza viruses to the neuraminidase inhibitor class of antivirals. *J Vis Exp.* 2017;122:55570. doi: 10.3791/55570.
- Zhou B., Donnelly M.E., Scholes D.T., et al. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and Swine origin influenza A viruses. *J Virol.* 2009;83(19):10309-10313. doi: 10.1128/jvi.01109-09.
- Zhou B., Lin X., Wang W., et al. Universal influenza B virus genomic amplification facilitates sequencing, diagnostics, and reverse genetics. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1330-1337. doi: 10.1128/JCM.03265-13.
- Львов Д.К., Яшкулов К.Б., Прилипов А.Г., и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и аспарагин в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинина в вариантах пандемического вируса гриппа A/H1N1 от больных с летальным исходом и со среднетяжелой формой заболевания // *Вопросы вирусологии.* — 2010. — Т.55. — №3. — С. 15–28.
- Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Ленева И.А., и др. Чувствительность к ремантадину и Арбидолу вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004–2005 гг. // *Вопросы вирусологии.* — 2007. — Т.52. — №2. — С. 24–29.
- Бреслав Н.В., Шевченко Е.С., Абрамов Д.Д., и др. Эффективность применения антинейраминидазных химиопрепаратов

- во время пандемии гриппа и в постпандемический период // *Вопросы вирусологии*. — 2013. — Т.58. — №1. — С. 28–32.
17. Takashita E., Meijer A., Lackenby A., et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013–2014. *Antiviral Res.* 2015;117:27-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.02.003.
 18. Breslav N., Krasnoslobodtsev K., Mukasheva E., et al. The facts of influenza antivirals susceptibility surveillance in Russia. *Clinical sciences: therapeutics – antivirals: options X for the Control of Influenza*; 28 Aug – 1 Sep 2019, Suntec Singapore, Abstract Book; 2019. 234 p.
 19. WHO. Weekly epidemiological record Releve epidemiologique hebdomadaire. Review of the 2014–2015 influenza season in the northern hemisphere. Available from: <http://www.who.int/wer/2015/wer9023.pdf>.
 20. WHO. Flu News Europe. Weekly influenza overview. Available from: <http://flunewseurope.org>.
 21. WHO. Seasonal influenza in the WHO European Region, 2017–2018 early season (2018). Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/publications/2018/seasonal-influenza-in-the-who-european-region,-2017-2018-early-season>.
 22. WHO. Influenza: Surveillance and monitoring (GISRS). Available from: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/.
 23. WHO. Influenza: FluNet summary. Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en.
 24. CDC. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/>.
 25. Noshi T., Kitano M., Taniguchi K., et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res.* 2018;160:109-117. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008.

REFERENCES

1. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, Hay AJ. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res.* 2009;81(2):132-140. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
2. Burtseva EI, Breslav NV, Kirillova ES, et al. Influenza virus neuraminidase inhibitors: efficacy during post-pandemics period. *Effective pharmacotherapy. Epidemiology and infections.* 2016;44(2):32-36. (In Russ).
3. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, et al. Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isriv Antiviral Group conference. *Antiviral Res.* 2019;167:45-67. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.04.006.
4. Lackenby A, Besselaar TG, Daniels RS, et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and status of novel antivirals, 2016–2017. *Antiviral Res.* 2018;157:38-46. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.07.001.
5. Colman PM, Varghese JN, Laver WC. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase. *Nature.* 1983;303(5912):41-44. doi: 10.1038/303041a0.
6. L'vov DK, Burtseva EI, Prilipov AG, et al. The 24 May, 2009 isolation of the first A/HIV-Moscow/01/2009 (H1N1)swl strain similar to swine A(H1N1) influenza virus from the first Moscow case detected on May 21, 2009, and its deposit in the State Collection of Viruses (SCV No. 2452 dated May 24, 2009). *Problems of Virology.* 2009;54(5):10-14. (In Russ).
7. Sominina A, Burtseva E, Erokin M, et al. Influenza surveillance in Russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012. *Am J Infect Dis.* 2013;9(3):77-93. doi: 10.3844/ajidsp.2013.77.93.
8. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization; 2011. 153 p.
9. Matrosovich M, Matrosovich T, Carr G, et al. Overexpression of the alpha-2,6-sialyltransferase in MDCK cells increases influenza virus sensitivity to neuraminidase inhibitors. *J Virol.* 2003;77(15):8418-8425. doi: 10.1128/jvi.77.15.8418-8425.2003.
10. Metodicheskie rekomendatsii “Vydelenie virusov sezonnogo i potentsial’no pandemicheskogo grippa v kletochnykh kul’turakh i kurinykh embriionakh i ikh identifikatsiya” (utverzheny FS po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka 18 aprelya 2006 g. № 0100/4430-06-34). (In Russ). Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4082733/>.
11. Leang SK, Hurt AC. Fluorescence-based neuraminidase inhibition assay to assess the susceptibility of influenza viruses to the neuraminidase inhibitor class of antivirals. *J Vis Exp.* 2017;122:55570. doi: 10.3791/55570.
12. Zhou B, Donnelly ME, Scholes DT, et al. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and Swine origin human influenza A viruses. *J Virol.* 2009;83(19):10309-10313. doi: 10.1128/jvi.01109-09.
13. Zhou B, Lin X, Wang W, et al. Universal influenza B virus genomic amplification facilitates sequencing, diagnostics, and reverse genetics. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1330-1337. doi: 10.1128/JCM.03265-13.
14. L'vov DK, Yashkulov KB, Prilipov AG, et al. Detection of amino acid substitutions of asparaginic acid for glycine and asparagine at the receptor-binding site of hemagglutinin in the variants of pandemic influenza A/H1N1 virus from patients with fatal outcome and moderate form of the disease. *Problems of Virology.* 2010;55(3):15-18. (In Russ).
15. Burtseva YeI, Shevchenko YeS, Leneva IA, et al. Rimantadine and arbidol sensitivity of influenza viruses that caused epidemic morbidity rise in Russia in the 2004–2005 season. *Problems of Virology.* 2007;52(2):24-29. (In Russ).
16. Breslav NV, Shevchenko ES, Abramov DD, et al. Efficacy of anti-neuraminidase drugs application during and after an influenza pandemic. *Problems of Virology.* 2013;58(1):28-32. (In Russ).
17. Takashita E, Meijer A, Lackenby A, et al. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2013–2014. *Antiviral Res.* 2015;117:27-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.02.003.
18. Breslav N, Krasnoslobodtsev K, Mukasheva E, et al. The facts of influenza antivirals susceptibility surveillance in Russia. *Clinical sciences: therapeutics – antivirals: options X for the Control of Influenza*; 28 Aug – 1 Sep 2019, Suntec Singapore, Abstract Book; 2019. 234 p.
19. WHO. Weekly epidemiological record Releve epidemiologique hebdomadaire. Review of the 2014–2015 influenza season in the northern hemisphere. Available from: <http://www.who.int/wer/2015/wer9023.pdf>.
20. WHO. Flu News Europe. Weekly influenza overview. Available from: <http://flunewseurope.org>.
21. WHO. Seasonal influenza in the WHO European Region, 2017–2018 early season (2018). Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/publications/2018/seasonal-influenza-in-the-who-european-region,-2017-2018-early-season>.
22. WHO. Influenza: Surveillance and monitoring (GISRS). Available from: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/.

23. WHO. Influenza: FluNet summary. Available from: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en.
24. CDC. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/>.
25. Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res.* 2018;160:109-117. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.10.008.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
 AUTHORS DATA

***Бреслав Наталья Владимировна**, к.б.н., [**Natalia V. Breslav**, PhD]; адрес: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18 [address: 18, Gamaleya str., 123098, Moscow, Russia]; **e-mail:** n.belyakova1983@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6946-5119>

Краснослободцев Кирилл Геннадьевич [**Kirill G. Krasnoslobotsev**]; **e-mail:** kkg_87@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1745-9128>

Мукашева Евгения Андреевна [**Evgeniya A. Mukasheva**]; **e-mail:** mukasheva_evgeniya@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Кириллова Елена Сергеевна, к.м.н. [**Elena S. Kirillova**, MD, PhD]; **e-mail:** esshevchenko@yandex.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7977-7530>

Росаткевич Александра Георгиевна [**Alexandra G. Rosatkevich**]; **e-mail:** rosatkevich@me.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0008-8711>

Колобухина Людмила Васильевна, д.м.н., профессор [**Lyudmila V. Kolobukhina**, MD, PhD, professor]; **e-mail:** lkolobukhina@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5775-3343>

Бурцева Елена Ивановна, д.м.н., профессор [**Elena I. Burtseva**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elena-burtseva@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 08.10.20

Принята к печати 11.10.20

Received 08.10.20

Accepted 11.10.20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сергеев В.И.¹, Кудрявцева Л.Г.²

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Российская Федерация

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова Минздрава России, Пермь, Российская Федерация

Сравнительная оценка частоты и факторов риска гнойно-септических инфекций у взрослых после различных видов операций на открытом и закрытом сердце

Обоснование. Повсеместный рост числа и видов кардиохирургических вмешательств требует изучения частоты и факторов риска послеоперационных гнойно-септических инфекций (ГСИ).

Цель исследования — дать сравнительную оценку частоты и факторов риска ГСИ у взрослых после различных видов кардиохирургических операций.

Материалы и методы. По материалам кардиохирургического стационара проведено изучение медицинских карт 4815 пациентов в возрасте старше 18 лет, прооперированных в течение года на открытом ($n = 1540$) и закрытом ($n = 3275$) сердце. Учитывали типичные и донозологические формы ГСИ в соответствии с эпидемиологическим стандартным определением случаев.

Результаты. После кардиохирургических операций на открытом сердце показатель заболеваемости типичными ГСИ составил 39,6, донозологическими формами — 72,7 на 1000 операций, после малоинвазивных эндоваскулярных операций — 3,1 и 3,9 соответственно. Основными клиническими формами ГСИ после операций на открытом и закрытом сердце были инфекция в области хирургического вмешательства, внутрибольничная пневмония, инфекция мочевыводящих путей, инфекция кровотока. При операциях на открытом сердце максимальные показатели заболеваемости типичными и донозологическими формами ГСИ регистрировались после операций на аорте, реже — после протезирования клапанов сердца и аортокоронарного шунтирования. Повышенный уровень заболеваемости после операций на аорте был обусловлен преимущественно инфекцией мочевыводящих путей и внутрибольничной пневмонией. При операциях на закрытом сердце статистически значимых различий между показателями заболеваемости ГСИ после стентирования коронарных артерий, операций по поводу нарушений ритма сердца, стеноза сонной артерии и прочих вмешательств не выявлено. Установлено, что в качестве факторов риска ГСИ после кардиохирургических операций существенное значение имеет длительность как самой операции, так и последующего пребывания пациентов в отделении реанимации.

Заключение. Уровень заболеваемости ГСИ после операций на открытом сердце значительно выше, чем после операций на закрытом сердце, что в значительной степени связано с длительностью оперативного вмешательства и последующего пребывания пациентов в отделении реанимации.

Ключевые слова: внутрибольничные гнойно-септические инфекции; операции на открытом и закрытом сердце; заболеваемость; факторы риска.

Для цитирования: Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г. Сравнительная оценка частоты и факторов риска гнойно-септических инфекций у взрослых после различных видов операций на открытом и закрытом сердце // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(2):78-87. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID34993>

Sergeev V.I.¹, Kudryavtseva L.G.²

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

²Cardiovascular Surgery Federal Center named after S.G. Sukhanov, Perm, Russian Federation

Comparative assessment of the frequency and risk factors of purulent-septic infections in adult patients after various types of open and closed heart surgery

BACKGROUND: The widespread increase in the number and types of cardiac surgery necessitate the study of frequency and risk factors of postoperative purulent-septic infections (PSIs).

AIM: to provide a comparative assessment of the PSI frequency and risk factors in adult patients after various types of cardiac surgery.

MATERIALS AND METHODS: Based on the cardiac surgery hospital materials, medical records of 4.815 patients over 18 years of age, who underwent open ($n = 1.540$) and closed ($n = 3.275$) heart surgeries within 1 year; were analyzed. The typical and prenosological forms of PSIs were taken into account in accordance with the epidemiological standard of case definition.

RESULTS: The incidence rates for typical and prenosological PSI forms amounted to 39.6 and 72.7 per 1000 surgeries after open heart surgery, respectively, and 3.1 and 3.9 after minimally invasive endovascular surgical interventions, respectively. The main clinical forms of PSI after open and closed heart surgeries were surgical site infections, nosocomial pneumonia,

urinary tract infection, and bloodstream infection. In an open heart surgery, the maximum incidence rates for typical and prenosological forms of PSIs were recorded after surgeries on the aorta and less often after heart valve replacement or coronary artery bypass grafting. The increased incidence rate after aortic surgery was mainly due to urinary tract infection and nosocomial pneumonia. In the case of closed heart surgery, no statistically significant differences were detected between the incidence rates of PSIs after coronary artery stenting, cardiac arrhythmia and carotid artery stenosis surgery, and other interventions. The duration of both the surgery itself and the subsequent patient stay in the intensive care unit was found to be important as risk factors for PSIs after cardiac surgery.

CONCLUSION: The incidence rate of PSIs after open heart surgery is significantly higher than after closed heart surgery, which is mostly associated with the duration of surgical intervention and the subsequent patient stay in the intensive care unit.

Key words: nosocomial purulent-septic infections; open and closed heart surgery; incidence; risk factors.

For citation: Sergevnin VI, Kudryavtseva LG. Comparative assessment of the frequency and risk factors of purulent-septic infections in adult patients after various types of open and closed heart surgery. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(2):78-87. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID34993>

Обоснование

По данным Л.А. Бокерия и Р.Г. Гудковой [1], в России ежегодно выполняется более 46 тыс. операций на открытом сердце, при этом их количество постоянно увеличивается. Одновременно все шире внедряются эндоваскулярные оперативные вмешательства на закрытом сердце [2, 3]. Главной особенностью эндоваскулярной кардиохирургии является то, что все вмешательства проводятся через небольшие проколы на коже под рентгеновским контролем, поэтому в большинстве случаев не требуют дальнейшего размещения пациентов в реанимационных отделениях.

После вмешательств на открытом сердце у прооперированных нередко развиваются внутрибольничные гнойно-септические инфекции (ГСИ) [4, 5], частота которых варьирует от 4,9 до 35,1% [6–8]. Основными клиническими формами послеоперационных ГСИ у пациентов кардиохирургического профиля являются инфекция в области хирургического вмешательства (ИОХВ), внутрибольничная пневмония (ВП), инфекция мочевыводящих путей (ИМП), инфекция кровотока (ИК) [4, 9]. Вместе с тем интенсивность эпидемического процесса ГСИ, в том числе разных клинических форм, в научной литературе, как правило, не сопоставляется с видами кардиальных операций.

Несмотря на малую инвазивность операций на закрытом сердце, после них так же могут развиваться ГСИ. Однако в научной литературе в основном приводятся данные лишь о ГСИ после имплантации электрокардиостимулятора. Распространённость ГСИ, связанных с имплантируемым электрокардиостимулятором, по данным различных источников, колеблется от 0,5 до 5,7%

[10–13]. Информация о клинических вариантах ГСИ и их частоте после других видов эндоваскулярных кардиоопераций в доступной литературе отсутствует.

Цель работы — дать сравнительную оценку частоты и факторов риска гнойно-септических инфекций у взрослых после различных видов кардиохирургических операций.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова Минздрава России (г. Пермь).

Критерии соответствия

Объектом изучения явились истории болезни всех пациентов, прооперированных по поводу патологии сердца в течение 2019 года.

Критерии включения: для выявления случаев ГСИ были изучены истории болезни всех взрослых пациентов стационара, прооперированных в период с января по декабрь 2019 г.

Условия проведения

Работа проведена в условиях специализированного кардиохирургического стационара. Госпитализация больных в кардиохирургический стационар осуществляется в плановом порядке по государственному заданию на оказание высокотехнологичной медицинской помощи. Не исключается поступление пациентов и в экстренном порядке, однако доля таких поступлений невелика. В стационаре проводят операции на открытом и закрытом сердце. Открытые операции сопровождаются стернотомией (разведением грудины)

для получения доступа к сосудам, клапанам сердца и крупным сосудам и включают аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца и операции на крупных сосудах. Открытые кардиальные операции осуществляют в операционных, после чего пациенты поступают в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР), где могут находиться от 1 сут. и более в зависимости от клинического состояния. Впоследствии пациентов переводят в кардиохирургические отделения.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с января по апрель 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Эндоваскулярные (закрытые) инвазивные оперативные вмешательства включают стентирование коронарных артерий (транслюминальная баллонная ангиопластика, стентирование, транслюминальная ангиопластика, транслюминальная ангиопластика и стентирование); операции по поводу нарушений ритма сердца (внутрисердечное электрофизиологическое исследование, катетерная абляция, замена электрокардиостимулятора, имплантация электрокардиостимулятора, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, реимплантация эндокардиального электрода); операции по поводу устранения стеноза сонной артерии (эндартерэктомия из сонной артерии); прочие операции (перикардиоцентез, ревизия ложа электрокардиостимулятора и др.).

Пациентов после операций на закрытом сердце по поводу стентирования коронарных артерий, нарушений ритма сердца и прочих вмешательств из операционной сразу же переводят в отделение. Пациентов, прооперированных по поводу стеноза сонной артерии, в течение нескольких часов (до 1 сут.) наблюдают в условиях ОАиР и затем переводят в отделение.

Методы регистрации исходов

Послеоперационные ГСИ, возникшие в период госпитализации пациентов, выявляли в соответствии с эпидемиологическими стандартными определениями случаев ИОХВ, ВП, ИК, ИМП [14]. Кроме того, учитывали донозологические формы ГСИ, т.е. такие состояния пациентов, когда уже имеются отдельные патологические симпто-

мы, характерные для ГСИ, но их совокупность ещё недостаточна для постановки диагноза типичной ГСИ в соответствии со стандартным определением случая [15]. Показатели заболеваемости типичными и донозологическими формами ГСИ рассчитывали на 1000 прооперированных. Учитывали случаи ГСИ, возникшие в стационаре при имплантации электрокардиостимулятора, а также в течение года по факту повторной госпитализации.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБОУ «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России одобрил проведённое исследование (протокол № 6 от 20.07.2020).

Статистический анализ

Статистическую обработку материалов проводили путём расчёта критерия соответствия χ^2 . Доверительные интервалы показателей (0,95% ДИ) определяли с помощью программы WinPepi, версия 11.65 (автор — профессор Joe Abramson, Израиль). Различия показателей считали статистически значимыми при значении χ^2 критерия Пирсона $\geq 3,8$ ($p < 0,05$). При оценке показателей, характеризующих среднюю длительность пребывания больных в ОАиР, достоверность отличий в двух независимых группах оценивали с помощью U -критерия Манна–Уитни. В ряде случаев рассчитывали отношение шансов.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Проведено изучение истории болезни 4815 пациентов в возрасте старше 18 лет, прооперированных на открытом ($n = 1540$) и закрытом ($n = 3275$) сердце по поводу острой и хронической патологии сердечно-сосудистой системы в течение года. Средний возраст прооперированных на открытом сердце составил 61,8, на закрытом — 62,0 года. Доля мужчин и женщин среди прооперированных на открытом сердце составила 67,1 и 32,9%, на закрытом — 56,8 и 43,2% соответственно.

Основные результаты исследования

Оценка годовой заболеваемости показала (табл. 1), что после 1540 открытых кардиохирургических операций количество типичных случаев ГСИ составило 61, показатель заболеваемости —

Таблица 1

Заболеемость гнойно-септическими инфекциями после операций на открытом и закрытом сердце (на 1000 операций)

Форма гнойно-септической инфекции	Операция				χ^2	<i>p</i>
	открытая, <i>n</i> = 1540		закрытая, <i>n</i> = 3275			
	абс.	на 1000	абс.	на 1000		
Типичная	61	39,6 [30,4–50,5]	10	3,1 [1,5–5,6]	96,4	0,001
Донозологическая	111	72,1 [60,3–86,9]	13	3,9 [2,1–6,8]	193,7	0,001
Всего	172	111,6 [96,9–129,1]	23	7,0 [4,5–10,5]	295,3	0,001

39,6 на 1000 операций. Количество случаев донозологических форм ГСИ составило 111, заболеваемость — 72,1 на 1000 операций. Общий показатель заболеваемости суммой типичных и донозологических форм ГСИ составил 112,3 на 1000 операций. После 3275 закрытых операций было выявлено 10 случаев типичных и 13 случаев донозологических форм ГСИ. Показатель заболеваемости типичными формами ГСИ составил 3,1 на 1000, донозологическими — 3,9, суммой 7,0. После закрытых операций по сравнению с открытыми показатель заболеваемости типичными ГСИ был ниже в 12,6 раза, донозологическими формами — в 18,5 раза, суммой ГСИ 15,9 раза ($p = 0,001$ во всех случаях).

После открытых и закрытых операций регистрировались ИОХВ, ВП, ИМП, ИК и микстинфекции (табл. 2). После открытых операций показатели заболеваемости типичными формами указанных клинических вариантов ГСИ колебались от 3,9 (ИК) до 12,3 (ИОХВ) на 1000, суммой

типичных и донозологических форм от 3,9 (ИК) до 57,7 (ВП). По сумме случаев типичных и донозологических форм ГСИ четко прослеживалась повышенная заболеваемость ВП и ИОХВ. Так, заболеваемость ВП (57,7) оказалась выше, чем ИОХВ (27,9), ИК (3,9), ИМП (11,0) в 2,1–12,9 раза ($\chi^2 = 17,4–73,3$; $p = 0,001$). Заболеваемость ИОХВ была выше заболеваемости ИК и ИМП в 6,2 и 2,5 раза ($\chi^2 = 26,3$ и 11,4 соответственно; $p = 0,001$). После закрытых операций показатели заболеваемости типичными формами указанных клинических вариантов ГСИ колебались от 0 (ВП) до 1,2 (миксты) на 1000, суммой типичных и донозологических форм от 0,3 (ИК) до 2,4 (ВП). Выделить какой-либо доминирующий вариант ГСИ не удалось. Показатели заболеваемости типичными и донозологическими формами ИОХВ, ВП, ИК, ИМП и микстами статистически не различались ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$ во всех случаях).

Оценка заболеваемости ГСИ в зависимости от вида операций (табл. 3) показала, что в случае

Таблица 2

Заболеемость разными клиническими вариантами гнойно-септических инфекций после операций на открытом и закрытом сердце (на 1000 операций)

Группа операций	Форма гнойно-септической инфекции	Инфекция				
		в области хирургического вмешательства	внутрибольничная пневмония	кровотока	мочевыводящих путей	миксты
На открытом сердце	Типичная	12,3 [7,4–19,2]	11,6 [6,9–18,4]	3,9 [1,4–8,5]	6,5 [3,1–11,9]	5,2 [2,3–10,2]
	Донозологическая	15,6 [10,0–23,1]	46,1 [36,8–58,5]	0	4,5 [1,8–9,3]	5,8 [2,3–10,2]
	Всего	27,9 [20,3–37,4]	57,7 [47,2–71,4]	3,9 [1,8–9,3]	11,0 [6,4–17,6]	11,1 [5,9–16,6]
На закрытом сердце	Типичная	0,6 [0,1–2,2]	0	0,3 [0,1–1,7]	0,9 [0,2–2,6]	1,2 [0,3–3,1]
	Донозологическая	1,5 [0,5–3,6]	2,4 [1,1–4,8]	0	0	0
	Всего	2,1 [0,9–4,4]	2,4 [1,1–4,8]	0,3 [0,1–1,7]	0,9 [0,2–2,6]	1,2 [0,3–3,1]

Заблеваемость гнойно-септическими инфекциями после разных видов операций на открытом и закрытом сердце (на 1000 операций)

Группа операций	Вид операции	Форма гнойно-септической инфекции		
		типичная	донозологическая	всего
		Число случаев на 1000, ‰		
На открытом сердце	Аортокоронарное шунтирование, $n = 1133$	30,8 [21,6–42,7]	62,6 [50,1–79,3]	93,5 [78,4–119,9]
	Протезирование клапанов, $n = 311$	57,8 [34,6–89,9]	86,8 [57,9–123,8]	135,0 [107,5–188,7]
	Операции на аорте, $n = 63$	95,2 [35,7–195,9]	142,8 [67,5–253,9]	238,1 [139,8–362,1]
	Прочие операции, $n = 33$	60,6 [7,4–202,1]	121,2 [34,0–281,9]	181,8 [69,8–354,6]
На закрытом сердце	Стентирование коронарных артерий, $n = 1271$	0,7 [0,02–4,4]	3,1 [0,9–8,0]	3,9 [1,3–9,2]
	Операции по поводу нарушений ритма сердца, $n = 1747$	4,6 [1,9–9,0]	2,8 [0,9–6,6]	7,4 [3,9–14,5]
	Операции по поводу устранения стеноза сонной артерии, $n = 98$	0	10,2 [0,3–55,5]	10,2 [0,3–55,5]
	Прочие операции, $n = 160$	6,2 [0,2–34,3]	18,7 [3,9–53,8]	25,0 [6,9–62,7]

оперативных вмешательств на открытом сердце типичные ГСИ чаще встречались после операций на аорте (95,2 на 1000 операций) и протезирования клапанов сердца (57,8), чем при аортокоронарном шунтировании (30,8). Причём показатель заболеваемости после операций на аорте по сравнению с аортокоронарным шунтированием оказался в 3,1 раза выше ($\chi^2 = 7,5$; $p = 0,007$), после протезирования по сравнению с аортокоронарным шунтированием — лишь в 1,9 раза ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,03$). При анализе суммарной заболеваемости типичными и донозологическими формами ГСИ приоритетная роль операций на аорте оказалась ещё более очевидной. Показатель заболеваемости после операций на аорте (238,1) оказался достоверно выше, чем после протезирования (135,0) ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,04$) и после аортокоронарного шунтирования (94,4) ($\chi^2 = 13,4$; $p = 0,001$) при наличии достоверных различий между заболеваемостью после операций на аорте и после протезирования ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$). Изучение заболеваемости ГСИ после разных видов закрытых операций не выявило статистически значимых различий между показателями заболеваемости ГСИ (типичными, донозологическими, суммой) после стентирования коронарных артерий, операций по поводу нарушений ритма сердца, стеноза сонной артерии и прочих операций ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$ во всех случаях).

Изучение заболеваемости разными клиническими вариантами типичных ГСИ в зависимости от вида открытых и закрытых операций (табл. 4) показало, что ИОХВ, ВП и ИК одинаково часто встречались после всех видов оперативных вмешательств на открытом сердце. ИМП выявлялась преимущественно после операций на аорте — в 13,6 раза чаще, чем после аортокоронарного шунтирования ($\chi^2 = 19,9$; $p = 0,001$), и в 7,4 раза чаще, чем после протезирования клапанов сердца ($\chi^2 = 3,9$; $p = 0,04$). По данным суммированных показателей заболеваемости, ИМП после операций на аорте встречалась в 8,9 раза чаще, чем после протезирования ($\chi^2 = 6,5$; $p = 0,01$), и в 6,6 раза чаще, чем после аортокоронарного шунтирования ($\chi^2 = 19,1$; $p = 0,001$). После операций на аорте, кроме того, выявлено превышение показателей заболеваемости ВП по сравнению с протезированием ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,01$) и аортокоронарным шунтированием ($\chi^2 = 19,3$; $p = 0,001$). В то же время после всех видов закрытых операций регистрировались единичные случаи типичных и донозологических форм ИОХВ, ВП, ИК, ИМП и микст-инфекций при отсутствии достоверных различий между частотой их возникновения ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$ во всех случаях).

При анализе причин заболеваемости послеоперационными ГСИ (табл. 5) было установлено, что в качестве факторов риска существенное значение имеют длительность операции и

Таблица 4

Заболеемость разными клиническими вариантами гнойно-септических инфекций после основных видов операций на открытом и закрытом сердце (на 1000 операций)

Группа операций	Вид операции	Форма гнойно-септической инфекции	Инфекция				
			в области хирургического вмешательства	внутрибольничная пневмония	кровотока	мочевыводящих путей	миксты
На открытом сердце	Аортокоронарное шунтирование, <i>n</i> = 1133	Типичная	12,3 [6,8–20,6]	7,9 [3,6–15,0]	3,5 [0,9–9,0]	3,5 [0,9–9,0]	3,5 [0,9–9,0]
		Донозологическая	15,9 [9,4–4,9]	37,9 [28,4–51,8]	0	3,5 [0,9–9,0]	5,3 [1,4–10,3]
		Всего	29,9 [19,4–39,6]	46,8 [35,2–60,7]	4,4 [1,4–10,3]	7,1 [3,1–13,9]	7,9 [3,6–15,0]
	Протезирование клапанов, <i>n</i> = 311	Типичная	12,7 [3,5–32,6]	19,2 [7,1–41,5]	6,4 [0,8–23,0]	6,4 [0,8–23,0]	12,7 [3,5–32,6]
		Донозологическая	19,2 [7,1–41,5]	54,6 [32,2–86,1]	0	3,2 [0,1–17,7]	9,6 [1,9–27,9]
		Всего	32,1 [15,5–8,3]	73,9 [47,4–108,9]	6,4 [0,8–23,0]	9,6 [1,9–27,9]	22,5 [9,1–45,8]
	Операции на аорте, <i>n</i> = 63	Типичная	0	47,6 [9,9–132,8]	0	47,6 [9,9–132,8]	0
		Донозологическая	0	126,9 [56,4–234,9]	0	15,9 [0,4–85,3]	0
		Всего	0	174,6 [90,5–290,9]	0	63,5 [17,6–154,6]	0
	Прочие, <i>n</i> = 33	Типичная	30,3 [0,8–57,5]	0	0	30,3 [0,8–157,5]	0
		Донозологическая	0	90,9 [29,1–349,1]	0	30,3 [0,8–157,5]	0
		Всего	30,3 [0,8–157,5]	90,9 [29,1–349,1]	0	60,6 [7,8–202,1]	0
На закрытом сердце	Стентирование коронарных артерий, <i>n</i> = 1271	Типичная	0	0	0	0	0,7 [0,02–4,4]
		Донозологическая	0,7 [0,02–4,4]	2,3 [0,5–6,8]	0	0	0
		Всего	0,7 [0,02–4,4]	2,3 [0,5–6,8]	0	0	0,7 [0,02–4,4]
	Операции по поводу нарушений ритма сердца, <i>n</i> = 1747	Типичная	1,1 [0,1–4,1]	0	1,1 [0,1–3,2]	1,7 [0,4–5,0]	1,1 [0,1–4,1]
		Донозологическая	1,7 [0,4–5,0]	1,1 [0,1–4,1]	0	0	0
		Всего	2,8 [0,9–6,6]	1,1 [0,1–4,1]	1,1 [0,1–3,2]	1,7 [0,4–5,0]	1,1 [0,1–4,1]
	Операции по поводу стеноза сонной артерии, <i>n</i> = 98	Типичная	0	0	0	0	0
		Донозологическая	0	10,2 [0,3–55,5]	0	0	0
		Всего	0	10,2 [0,3–55,5]	0	0	0
	Прочие, <i>n</i> = 160	Типичная	0	0	0	0	6,2 [0,2–34,3]
		Донозологическая	6,2 [0,2–34,3]	12,5 [1,5–44,4]	0	0	0
		Всего	6,2 [0,2–34,3]	12,5 [1,5–44,4]	0	0	6,2 [0,2–34,3]

Таблица 5

Средняя длительность операций и пребывания в отделении анестезиологии и реанимации (потенциальные факторы риска гнойно-септических инфекций)

Группа операций	Вид операции	Средняя длительность	
		операции, мин	пребывания в ОАиР, сут.
На открытом сердце	Аортокоронарное шунтирование, <i>n</i> = 1133	167,0 ± 38,6	1,5 ± 0,1
	Протезирование клапанов, <i>n</i> = 311	180,2 ± 43,3	2,9 ± 0,4
	Операции на аорте, <i>n</i> = 63	329,8 ± 98,8	6,3 ± 2,5
	Прочие операции, <i>n</i> = 33	214,3 ± 72,2	2,0 ± 0,5
	Всего, <i>n</i> = 1540	222,8 ± 55,6	1,7 ± 0,2
На закрытом сердце	Стентирование коронарных артерий, <i>n</i> = 1271	100,4 ± 27,4	0
	Операции по поводу нарушений ритма сердца, <i>n</i> = 1747	77,5 ± 16,4	0
	Операции по поводу устранения стеноза сонной артерии, <i>n</i> = 98	54,2 ± 8,6	1,0 ± 0,2
	Прочие операции, <i>n</i> = 160	73,6 ± 18,2	1,0 ± 0,2
	Всего, <i>n</i> = 3275	76,4 ± 12,6	0,01 ± 0,1

Примечание. Здесь и в табл. 6: ОАиР — отделение анестезиологии и реанимации.

длительность пребывания пациентов в ОАиР. Средняя длительность всех операций на открытом сердце составила $222,8 \pm 38,6$ мин, причём наиболее продолжительными были операции на аорте — $329,8 \pm 98,8$ мин. В то же время средняя длительность операций на закрытом сердце была лишь $76,4 \pm 12,6$ мин, т.е. в 2,9 раза меньше ($p < 0,05$). Средняя продолжительность пребывания пациентов в ОАиР после открытых операций составила $1,7 \pm 0,2$ сут. и была максимальной после операций на аорте — $6,3 \pm 2,5$ сут. Напротив, после закрытых операций в ОАиР направлялись в основном лишь пациенты после устранения стеноза сонной артерии; средняя продолжительность

пребывания для всех пациентов в реанимационном отделении составила лишь $0,01 \pm 0,1$ сут., т.е. в 170 раз меньше, чем после открытых операций ($p < 0,05$).

При сопоставлении заболеваемости среди пациентов, находившихся в ОАиР после открытых операций до 1 сут. и более 1 сут. (табл. 6), было выявлено, что длительное пребывание в отделении интенсивной терапии как фактор риска фигурировало при типичных ИК ($\chi^2 = 15,2$; $p = 0,01$), ИМП ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,002$) и микст-инфекциях ($\chi^2 = 23,9$; $p = 0,001$). При оценке суммированных показателей заболеваемости ГСИ типичными и донозологическими формами отмечена связь длительности

Таблица 6

Заболеваемость гнойно-септическими инфекциями при открытых операциях на сердце у больных в зависимости от длительности пребывания в отделении анестезиологии и реанимации (на 1000 операций)

Клиническая форма гнойно-септической инфекции	Форма гнойно-септической инфекции	Длительность пребывания в ОАиР, сут		χ^2	p	Отношение шансов
		более 1, $n = 307$	менее 1, $n = 1233$			
		число случаев ГСИ на 1000, ‰				
Инфекция:						
в области хирургического вмешательства	Типичная	13,0 [53,6–33,0]	12,1 [6,8–19,9]	0,02	0,9	–
	Донозологическая	19,5 [7,2–42,1]	14,6 [8,7–22,9]	0,4	0,2	–
	Всего	32,5 [15,7–59,1]	26,7 [18,5–37,4]	0,3	0,6	–
внутрибольничная пневмония	Типичная	9,7 [2,0–28,2]	12,1 [6,8–19,9]	0,1	0,7	–
	Донозологическая	107,5 [75,2–147,6]	30,8 [21,9–42,0]	27,1	0,001	3,8 [2,3–6,1]
	Всего	117,3 [84,5–158,6]	42,9 [32,4–55,8]	24,9	0,001	2,9 [1,9–4,6]
кровотока	Типичная	16,2 [5,3–37,6]	0,8 [0,02–4,5]	15,2	0,01	20,4 [2,4–175]
	Донозологическая	0	0	0	0	–
	Всего	16,3 [5,3–37,6]	0,8 [0,02–4,5]	15,2	0,001	20,4 [2,4–175]
мочевыводящих путей	Типичная	19,5 [7,2–42,1]	3,2 [0,9–8,2]	10,1	0,002	6,1 [1,7–21,8]
	Донозологическая	6,5 [0,8–23,3]	4,1 [1,3–9,4]	0,3	0,9	1,6 [0,3–8,3]
	Всего	26,0 [11,3–50,7]	7,3 [3,3–13,8]	32,2	0,001	3,6 [1,4–9,3]
миксты	Типичная	22,8 [9,2–46,4]	0,8 [0,02–4,5]	23,0	0,001	7,0 [0,9–57,2]
	Донозологическая	19,5 [7,2–42,1]	2,4 [0,5–7,1]	12,4	0,001	8,1 [2,0–32,8]
	Всего	42,3 [22,7–71,3]	3,3 [0,9–8,2]	34,2	0,001	13,6 [4,3–1,9]
Итого	Типичная	81,4 [53,4–117,8]	29,1 [20,5–40,2]	17,6	0,001	2,9 [1,7–4,9]
	Донозологическая	153,1 [114,7–198,3]	51,9 [40,2–65,8]	33,6	0,001	3,3 [2,2–4,9]
	Всего	234,5 [188,3–285,9]	81,1 [66,5–97,7]	58,3	0,001	3,5 [2,5–4,8]

пребывания пациентов в ОАиР с интенсивностью эпидемического процесса ВП ($\chi^2 = 24,9; p = 0,001$), ИК ($\chi^2 = 15,2; p = 0,001$), ИМП ($\chi^2 = 32,2; p = 0,001$) и микстов ($\chi^2 = 34,2; p = 0,001$), причём статистически значимые различия между пациентами, находящимися до 1 сут. и более 1 сут. в ОАиР, были отмечены в отношении ВП и ИМП.

Обсуждение

Как уже отмечалось, вопрос о частоте и факторах риска ГСИ после операций на открытом и закрытом сердце в зависимости от вида кардиальных операций остаётся открытым. В настоящем исследовании показано, что после всех видов операций на открытом и закрытом сердце могут возникнуть ИОХВ, ВП, ИМП и ИК. Однако уровень заболеваемости ГСИ после операций на открытом сердце на порядок выше, чем после малоинвазивных эндоваскулярных вмешательств. Максимальные показатели заболеваемости ГСИ регистрируются после открытых операций на аорте, причём за счёт ИМП и ВП. Результаты анализа свидетельствуют, что повышенный уровень заболеваемости ГСИ после операций на открытом сердце, особенно после операций на аорте, может быть обусловлен длительностью операций и последующим продолжительным пребыванием пациентов в ОАиР, где проводятся такие эпидемиологически значимые процедуры, как искусственная вентиляция лёгких и катетеризация мочевого пузыря. Напротив, после малоинвазивных операций на закрытом сердце пациенты либо не направляются в ОАиР, либо находятся в этом отделении непродолжительное время, что и определяет относительно низкий уровень заболеваемости ГСИ. Эти данные совпадают с источниками научной литературы, в которых подчёркивается значимость отделений реанимации в формировании внутрибольничной заболеваемости ГСИ в крупных медицинских организациях хирургического профиля [16, 17].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о нечастом возникновении внутрибольничных ГСИ у госпитализированных пациентов после кардиохирургических операций, особенно на открытом сердце. Основными факторами риска возникновения таких ГСИ являются длительность оперативного вмешательства и длительность последующего пребывания пациентов в отделении реанимации.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Исследование носило продолжительный характер. Промежуточные результаты работы опубликованы в журнале «Санитарный врач» (doi: 10.33920/med-08-2008-01) и направлены в журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (статья находится на этапе рецензирования).

Участие авторов. Кудрявцева Л.Г. — сбор и статистическая обработка первичного материала, поиск публикаций по теме; Сергеев В.И. — написание статьи. Каждый автор внёс существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию до публикации.

Funding. The publication had no sponsorship.

Conflict of interest. The study was long-term. Interim results are published in the journal “Sanitary doctor” (doi: 10.33920/med-08-2008-01) and sent to the journal “Epidemiology and vaccinoprophylaxis” (the article is under review).

Authors contribution. Kudryavtseva L.G. — data collection and statistical processing, search for publications on the topic; Sergeev V.I. — preparing and editing the manuscript. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. *Сердечно-сосудистая хирургия-2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения.* — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. — 196 с.
2. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. *Рентгеноваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации* — 2017 год // *Эндоваскулярная хирургия.* — 2018. — Т.5. — №2. — С. 93–240. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
3. Бахронов Ш.Р. Развитие эндоваскулярных методов лечения серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы человека и анализ возможных осложнений // *Авиценна.* — 2018. — №21. — С. 32–41.

4. Арефьева Л.И., Горская Е.М., Савостьянова О.А., и др. Инфекционные осложнения бактериальной природы в сердечно-сосудистой хирургии // *Российский медицинский журнал*. – 2013. – №3. – С. 36–42.
5. Казачек Я.В., Помешкина С.А., Барбараш О.А. Профилактика инфекционных осложнений в кардиохирургии // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2014. – №4. – С. 62–69. doi: 10.17802/2306-1278-2014-4-62-69.
6. Попов Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии // *Анналы хирургии*. – 2013. – №5. – С. 15–21.
7. Настас А.Ф. Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций у послеоперационных кардиохирургических пациентов // *Научные горизонты*. – 2018. – №2. – С. 201–217.
8. O’Keefe S., Williams K., Legare J.F. Hospital-acquired infections after cardiac surgery and current physician practices: a retrospective cohort study. *J Clin Med Res*. 2017;9(1):10-16. doi: 10.14740/jocmr2637w.
9. Габриэлян Н.И. *Гнойно-септические осложнения в трансплантологии и кардиохирургии: эпидемиология и профилактика*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2011. – 47 с. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004852215>. Ссылка активна на 15.03.2020.
10. Сажин А.В., Тягунов А.Е., Нечай Т.В., и др. Диагностика и лечение гнойных осложнений в зоне имплантированного электрокардиостимулятора // *Российский медицинский журнал*. – 2013. – №1. – С. 41–45.
11. Johansen J.B., Jorgensen O.D., Møller M., et al. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J*. 2011;32(8):991-998. doi: 10.1093/eurheartj/ehq497.
12. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Wilkoff B.L., et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):e503-551. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.001.
13. Lekkerkerker J.C., van Nieuwkoop C., Trines S.A., et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart*. 2009;95(9):715-720. doi: 10.1136/hrt.2008.151985.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of health care associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3. Stockholm: ECDC; 2012. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use>
15. Сергеев В.И., Ключарева Н.М. Предэпидемическая диагностика заболеваемости внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2018. – №1. – С. 27–29. doi: 10.35627/2219-5238/2018-298-1-27-29.
16. Руднов В.А., Зубарев А.С. Инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии, вызванные *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. // *Consilium Medicum*. – 2008. – Т.10. – №1. – С. 37–44.
17. Сергеев В.И., Ключарева Н.М. Проявления эпидемического процесса гнойно-септических инфекций среди пациентов реанимационного отделения многопрофильной больницы и антибиотикочувствительность возбудителей // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2013. – №1. – С. 23–29.

R E F E R E N C E S

1. Bokeriya LA, Gudkova RG. *Serdechno-sosudistaya khirurgiya-2011. Bolezni i vrozhdennyye anomalii sistemy krovoobrashcheniya*. Moscow: NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN; 2012. 196 p. (In Russ.)
2. Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Russian journal of endovascular surgery*. 2018;5(2):93-240. (In Russ). doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
3. Bakhronov ShR. Razvitiye endovaskulyarnykh metodov lecheniya ser'yeznykh zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy cheloveka i analiz vozmozhnykh oslozhneniy. *Avitsenna*. 2018;(21):32-41. (In Russ).
4. Aref'eva LI, Gorskaya EM, Savostyanova OA, et al. The infectious complications of bacterial nature in cardio-vascular surgery. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2013;(3):36-42. (In Russ).
5. Kazachek YV, Pomeshkina SA, Barbarash OL. Prevention of infectious complications in cardiac surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014;(4):62-69. (In Russ). doi: 10.17802/2306-1278-2014-4-62-69.
6. Popov DA. Postoperative infectious complications in cardiac surgery. *Annaly khirurgii*. 2013;(5):15-21. (In Russ).
7. Nastas AF. Epidemiologiya vntribol'nichnykh gnoyno-septicheskikh infektsiy u posleoperatsionnykh kardiokhirurgicheskikh patsiyentov. *Nauchnyye gorizonty*. 2018;(2):201-217. (In Russ).
8. O’Keefe S, Williams K, Legare JF. Hospital-acquired infections after cardiac surgery and current physician practices: a retrospective cohort study. *J Clin Med Res*. 2017;9(1):10-16. doi: 10.14740/jocmr2637w.
9. Gabrielyan NI. *Gnoyno-septicheskiye oslozhneniya v transplantologii i kardiokhirurgii: epidemiologiya i profilaktika*. [dissertation abstract] Moscow; 2011. 47 p. (In Russ). Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004852215>
10. Sazhin AV, Tyagunov AE, Nechay TV, et al. The diagnostics and treatment of purulent complications in area of implanted electric cardiostimulator. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2013;(1):41-45. (In Russ).
11. Johansen JB, Jorgensen OD, Møller M, et al. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J*. 2011;32(8):991-998. doi: 10.1093/eurheartj/ehq497.
12. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):e503-551. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.001.
13. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart*. 2009;95(9):715-720. doi: 10.1136/hrt.2008.151985.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3. Stockholm: ECDC; 2012. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use>
15. Sergeev VI, Klyuchareva NM. Pre-epidemic diagnosis of hospital-acquired purulent-septic infections” morbidity. *Population health and life environment*. 2018;(1):27-29. (In Russ). doi: 10.35627/2219-5238/2018-298-1-27-29.

16. Rudnov VA, Zubarev AS. Infektsii v otdelenii reanimatsii i intensivnoy terapii, vyzvannye *P. aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. *Consilium Medicum*. 2008;10(1):37-44. (In Russ).
17. Sergevni VI, Klyuchareva NM. Epidemic process manifestation of purulent-septic infections among patients of resuscitation and

department of intensive therapy general hospitals and antibiotic susceptibility. *Epidemiology & Vaccinal prevention*. 2013;(1):23-29. (In Russ).

КОНТАКТНАЯ
ИНФОРМАЦИЯ
AUTHORS DATA

Сергеевич Виктор Иванович, д.м.н., профессор [**Viktor I. Sergevni**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** viktor-sergevni@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2729-2248>

* **Кудрявцева Лариса Геннадьевна**, к.м.н. [**Larisa G. Kudryavtseva**, PhD]; **адрес:** Россия, 614013, Пермь, ул. Маршала Жукова, д. 35 [**address:** 35, Marshal Zhukov str., 614013 Perm, Russia]; **e-mail:** kudryavcevalg@mail.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2707-0768>

* *Для корреспонденции / For correspondence*

Поступила 08.07.2020

Принята к печати 11.09.2020

Received 08.07.2020

Accepted 11.09.2020

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 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, Dovgalevsky 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-

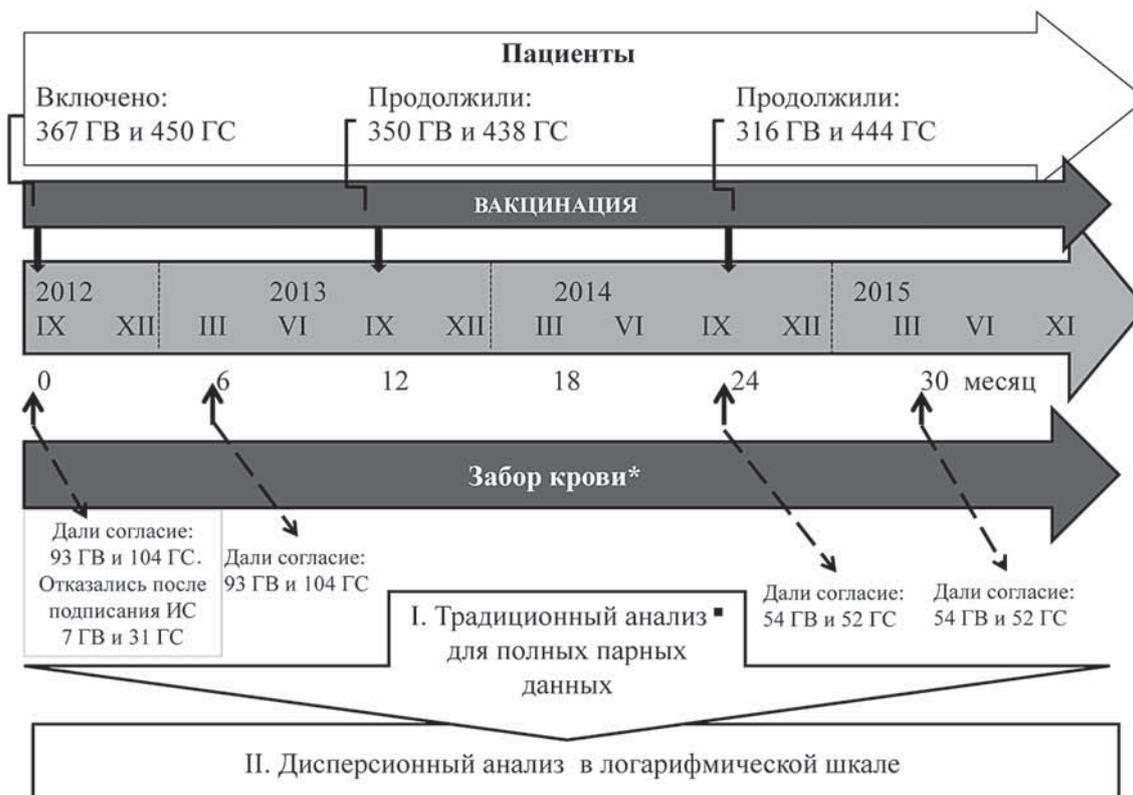


Рис. 1. Дизайн подысследования.

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	В	
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 гипертензия.

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 гипертензии, 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 предвакционных (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 предвакционный 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, перенесших 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

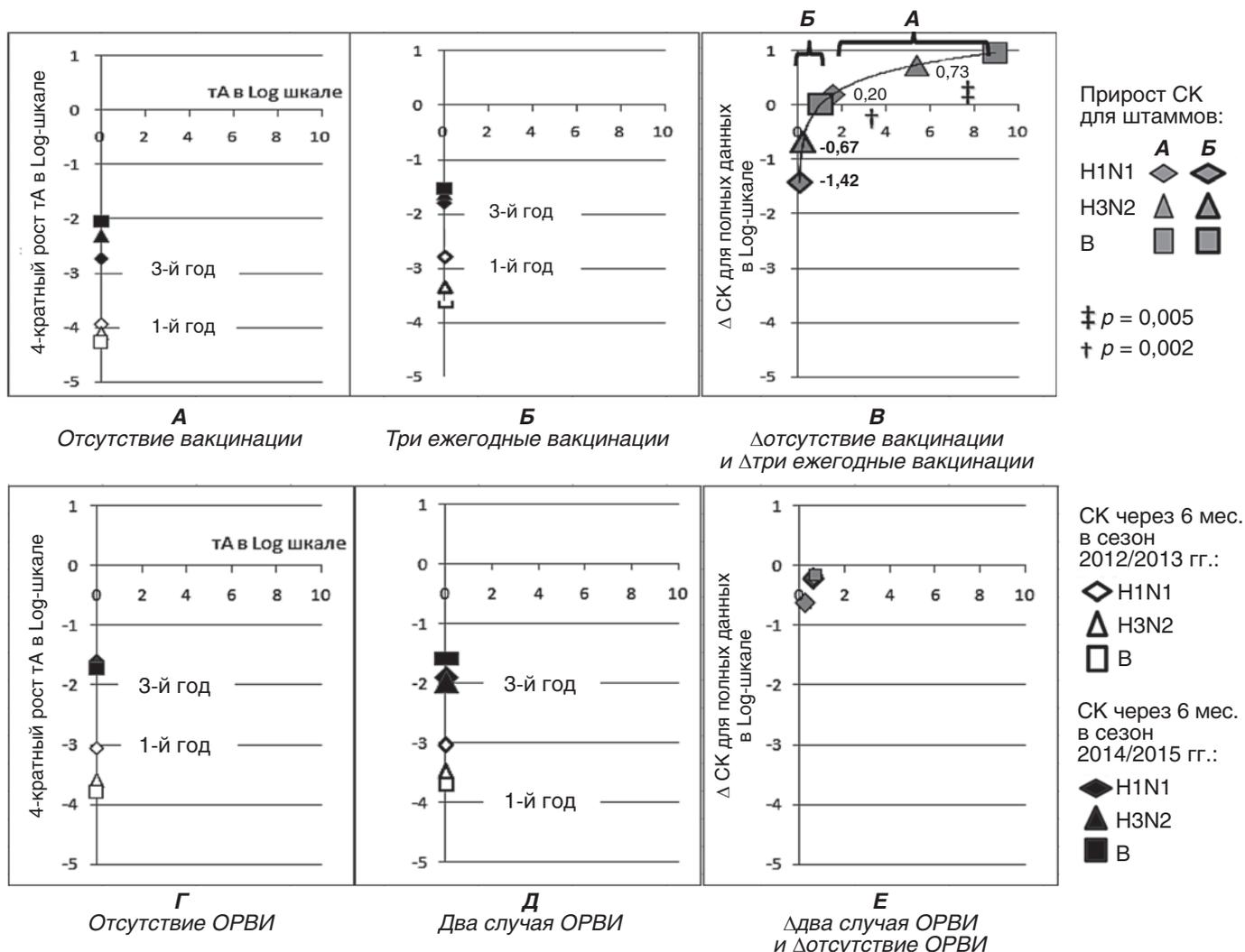


Рис. 2. (Дополнение к табл. 6). Визуализация динамики сероконверсии (СК) за период с 2012 по 2015 г. в зависимости: **А** — от отсутствия вакцинации; **Б** — трёх ежегодных вакцинаций и величины прироста СК между первым и третьим годом (**В**). **Г, Д, Е** — аналогичная динамика в зависимости от отсутствия 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 предвакцинационных 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 substudy 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 (immunobiologicheskiye 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

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Водопьянов А.С.¹, Хомяков Ю.Н.², Писанов Р.В.¹, Фурина А.Ю.², Лопатин А.А.², Носков А.К.¹

¹ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Противочумный центр Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

Разработка программы автоматизированного учёта результатов ПЦР-исследований в режиме реального времени в условиях массового поступления биологического материала в период пандемии COVID-19

В связи со стремительным распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Российской Федерации в 2020 г. на базе ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора были организованы 70 рабочих мест и прикомандированы специалисты научно-исследовательских противочумных институтов Роспотребнадзора. Однако круглосуточный трёхсменный режим работы существенно затрудняет организацию и учёт проведённых исследований и увеличивает риск возникновения ошибок.

В связи с этим на базе ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора была проведена работа по автоматизации наиболее проблемных этапов выполнения исследований на новую коронавирусную инфекцию методом полимеразной цепной реакции и разработан новый алгоритм отслеживания результатов в режиме реального времени.

Разработку собственных программных решений проводили на языке Python 3.8.2.

*Исходными данными для автоматизации явились файлы *xlsx*, автоматически генерируемые программным обеспечением амплификатора, и типовые табличные шаблоны, заполняемые на этапах разбора проб и выделения РНК.*

Разработанное нами программное обеспечение проводило консолидацию данных в единый файл-реестр с одновременным выявлением возможных ошибок (наличие дублей, различия в перечнях проб на разных этапах и т.п.). Использование скриптового языка Python обеспечивает возможность работы в любой операционной системе и позволяет легко и быстро модифицировать систему при изменении каких-либо параметров или структуры входных файлов. Так, на разработку и ввод в эксплуатацию данного программного комплекса было затрачено 7 дней, что особенно актуально при работе в условиях чрезвычайной ситуации и режима повышенной готовности на фоне текущей пандемии COVID-19.

Таким образом, использование разработанного нами подхода обеспечило возможность более быстрого выявления технических ошибок, дискордантных результатов и проб, требующих повторного исследования, что в свою очередь сократило время выдачи результатов.

Ключевые слова: COVID-19, полимеразная цепная реакция, лабораторная информационная система, Python, информационная система.

Для цитирования: Водопьянов А.С., Хомяков Ю.Н., Писанов Р.В., Фурина А.Ю., Лопатин А.А., Носков А.К. Разработка программы автоматизированного учёта результатов ПЦР-исследований в режиме реального времени в условиях массового поступления биологического материала в период пандемии COVID-19 // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(2): 102-108. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID46555>

Vodopyanov A.S.¹, Khomyakov Yu.N.², Pisanov R.V.¹, Furina A.Y.², Lopatin A.A.², Noskov A.K.¹

¹ Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Antiplague Center of Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

Development of a program for automated recording of the results of polymerase chain reaction studies in real time in the conditions of a massive intake of biological material during the COVID-19 pandemic

With regard to the rapid spread of the latest coronavirus infection (COVID-19) in the Russian Federation in 2020, 70 workplaces were organized in Antiplague Center of Rospotrebnadzor and were seconded by specialists from the Rospotrebnadzor research antiplague institutes. However, the round-the-clock three-shift mode of operation significantly complicates the organization and documentation of the studies and increases the risk of errors.

Subsequently in Antiplague Center of Rospotrebnadzor, we have conducted the work to automate the most problematic stages of conducting polymerase chain reaction (PCR) studies for the latest coronavirus infection and to develop an algorithm for real-time monitoring of the results.

The development of our own software solutions was carried out in Python 3.8.2.

*The initial data for automation were *xlsx* files automatically generated by the thermocycler software and typical tabular templates filled in at the sample analysis and RNA extraction stages. The software we developed consolidated the data into a single "file register" to detect potential errors simultaneously (e.g., the presence of duplicates, differences in the lists of samples at different stages, etc.). Using the Python scripting language provides cross-platform functionality (the ability to*

work in any operating system) and allows you to easily and quickly modify the system when changing any parameters or input file structure. Thus, 7 days were spent on the development and commissioning of this software complex, which is particularly important when working in an emergency and high alert mode.

Therefore, using the approach we developed made it possible to more quickly detect technical errors, discordant results, and samples requiring re-examination, which in turn reduced the time for issuing results.

Key words: COVID-19, polymerase chain reaction, laboratory information system, Python, information system.

For citation: Khomyakov YuN, Vodopyanov AS, Khomyakov YN, Pisanov RV, Furina AY, Lopatin AA, Noskov AK. Development of a program for automated recording of the results of polymerase chain reaction studies in real time in the conditions of a massive intake of biological material during the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(2):102-108. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID46555>

Введение

Одной из важнейших задач обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и эпидемиологического надзора за опасными инфекционными болезнями, особенно в острый период эпидемического распространения, является оперативность лабораторной диагностики. В режиме массового поступления образцов клинического материала на исследование оперативность и корректность регистрации, учёта и представления результатов является сложной организационно-технической задачей, особенно при экстренном перепрофилировании организаций на проведение лабораторных исследований в количестве, превышающем расчётные показатели в десятки раз.

По состоянию на 8 сентября 2020 г., число лабораторно подтверждённых случаев заражения новым коронавирусом в мире составило 27 248 331 (из них 1 030 690 в Российской Федерации), в том числе 891 153 с летальным исходом (из них 17 871 в Российской Федерации).

31 декабря 2019 г. Муниципальная комиссия здравоохранения г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика) опубликовала сообщение о выявлении 27 случаев пневмонии неясной этиологии. Дальнейшее стремительное развитие эпидемической вспышки новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в г. Ухань продемонстрировало высокий эпидемический потенциал инфекционной болезни, в связи с чем были введены жёсткие ограничительные мероприятия. С января 2020 г. в мире началось широкое распространение вируса SARS-CoV-2 — возбудителя COVID-19, затронувшее порядка 186 стран. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения. К концу февраля 2020 г. наблюдалось резкое осложнение эпидемической обстанов-

ки по COVID-19 в Южной Корее, Иране, Италии и ряде других стран, и уже 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции. На основании информации по эпидемиологии, клинике и патогенезу и в соответствии с санитарным законодательством Российской Федерации вирус SARS-CoV-2 — возбудитель COVID-19 — отнесён ко II группе патогенности.

В связи с этим в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации было начато проведение комплекса противоэпидемических мероприятий в рамках санитарной охраны территории Российской Федерации, в частности усиление санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска через государственную границу, направленных на предупреждение завоза и распространения COVID-19 на территории Российской Федерации (Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.01.2020 № 2).

Особенности работы лаборатории в период пандемии COVID-19

С 25 января 2020 г. на базе лабораторий ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора были развернуты исследования по диагностике COVID-19 в поступающих образцах клинического материала от больных, контактных и с подозрением на заболевание COVID-19, а с 7 февраля 2020 г. для обеспечения бесперебойной работы штат был усилен прикомандированными сотрудниками ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»», и работа лабораторий была организована уже в круглосуточном режиме.

В этот период среднесуточное поступление составляло порядка 200 проб, что соответствовало пропускной способности лаборатории. Однако с 15 марта в связи с ухудшением эпидемиологиче-

ской обстановки в г. Москве были начаты масштабные мероприятия по материально-техническому доукомплектованию лабораторной базы Противочумного центра, которые были завершены в кратчайшие сроки. Также для обеспечения бесперебойной круглосуточной работы в условиях массового поступления образцов биологического материала на исследование по приказу руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора были организованы 70 рабочих мест и оперативно прикомандированы специалисты противочумных институтов Роспотребнадзора, имеющие допуск и опыт работы с возбудителями I–IV групп патогенности, с развёртыванием мобильных лабораторных модулей СПЭБ (специализированные противоэпидемические бригады) ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт».

Только за 17 дней марта 2020 г. во ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора поступило 35 245 проб биологического материала. Среднесуточное поступление составило 2073 пробы. За указанный период было выявлено 29 793 отрицательных и 1025 положительных результатов. За период с 15 марта по 31 августа в лабораторию ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора поступило более 200 тыс. проб биологического материала, из них доля положительных составила 53 740, или 27,5% от общего числа.

Сложившаяся ситуация являлась уникальной: впервые за много лет Российская Федерация столкнулась с глобальным распространением опасной инфекционной болезни, потребовавшей внесения существенных корректив в работу лабораторной службы.

Основными проблемными вопросами, с которыми столкнулись специалисты лабораторного звена, являлись:

- непрогнозируемое одномоментное поступление однотипных по составу проб биологического материала (носо- и ротоглоточные мазки, патологоанатомический материал) в количестве, значительно превышающем расчётную суточную мощность лаборатории;
- необходимость строгого временного учёта проведения каждого этапа лабораторного исследования конкретной пробы;

- отслеживание каждой пробы от момента поступления до выдачи результата.

Для их решения в ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора оперативно были проведены организационно-структурные мероприятия, направленные на обеспечение непрерывной поточности в условиях массового поступления биологического материала, а именно: проведено кадровое перераспределение для усиления этапов разбора поступивших проб, пробоподготовки, выделения РНК, постановки, учёта и выдачи результатов исследований на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Анализ работы в сложившейся ситуации выявил несколько отличительных особенностей. С одной стороны, переход лаборатории в режим диагностики моноинфекции формально упрощает проведение работ. С другой стороны, переход на круглосуточный режим работы приводит к тому, что различные этапы одного и того же анализа проводятся специалистами разных смен, что в свою очередь существенно затрудняет организацию и учёт проводимых исследований и увеличивает риск возникновения ошибок. В этой связи особую роль приобретает автоматизация процесса учёта поступления проб и выдачи результатов с целью как предотвращения, так и раннего выявления возможных ошибок.

В настоящее время для решения схожих вопросов на рынке присутствует большое количество автоматизированных лабораторных информационных систем (ЛИС), созданных для облегчения учёта проводимых исследований [1]. Использование готовых коммерческих продуктов несёт в себе целый ряд положительных аспектов. Так, многие ЛИС предусматривают автоматизацию всех этапов выполнения исследований, начиная от поступления материала и заканчивая выдачей ответа. Не менее актуальным является наличие профессиональной поддержки пользователей и постоянное обновление программного обеспечения с учётом изменяющихся потребностей лаборатории. Однако использование таких ЛИС несёт в себе и ряд недостатков, одним из которых является достаточно длительный период интеграции и персонализации, а также высокую стоимость специфического оборудования и расходных материалов. Существенные коррективы при автоматизирован-

ном учёте вносит также работа в режиме диагностики моноинфекции, при этом многие стандартные функции ЛИС, направленные на организацию многопрофильной лаборатории, становятся неоправданно избыточными.

В ряде случаев для организации лабораторной работы создаются собственные ЛИС [2], что требует наличия в штате IT-специалистов, а также значительных затрат времени на создание и развёртывание системы, однако в этом случае можно более полно учесть все особенности конкретной лаборатории. Разработка собственных программных решений в этом случае позволяет сконцентрировать усилия на автоматизации наиболее проблемных мест.

В связи с вышеизложенным на базе ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора была проведена работа по автоматизации наиболее проблемных этапов выполнения ПЦР-исследований на новую коронавирусную инфекцию и разработке нового алгоритма отслеживания результатов в режиме реального времени.

Исследования на новую коронавирусную инфекцию проводили методом ПЦР с помощью набора реагентов «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (АО «Вектор-Бест», Россия) с использованием амплификаторов в режиме реального времени C1000 Touch с оптическим модулем CFX96 (BioRad, США). Для контроля режима амплификации и учёта результатов применяли программный комплекс «Реал Бест Диагностика» (АО «Вектор-Бест», Россия). Разработку собственных программных решений проводили на языке Python 3.8.2.

ПЦР-исследование на новую коронавирусную инфекцию от момента поступления материала до выдачи ответа занимает, как правило, 5–7 ч. Как уже указывалось, в условиях круглосуточной трёхсменной работы лаборатории это требует конвейерной работы, при которой постановку ПЦР и учёт результатов могут выполнять разные специалисты в разных сменах. Весьма значимым является фактор гетерогенности материала, поступающего на исследование: так, секционный материал требует больше времени на первичную обработку по сравнению с носоглоточным мазком. Немаловажным является необходимость повторного исследования ряда проб при получении сомнительного результата, что также может выполняться сотрудниками

другой смены. Всё это приводит к увеличению времени исследования ряда проб и является потенциальным источником ошибок. В связи с этим было решено сконцентрировать свои усилия на разработке алгоритма, позволяющего отслеживать получение результатов по каждой пробе в режиме реального времени.

Важным требованием, предъявляемым к разрабатываемому алгоритму, явилась необходимость работы с большого числа компьютеров, как непосредственно подключённых к амплификаторам, так и находящихся в «чистой зоне» и предназначенных для контроля выдачи результатов.

Довольно актуальным является вопрос выбора языка программирования для реализации разрабатываемого алгоритма. Очевидно, что разрабатываемый программный продукт должен обеспечивать возможность быстрого внесения правок в исходный код в случае изменения требований к программе.

Ранее аналогичное программное обеспечение разрабатывалось нами на базе Microsoft Excel на языке программирования VBA (Visual Basic for Applications), однако на данный момент ввиду перехода на отечественное программное обеспечение такой вариант является неприемлемым.

В связи с вышеизложенным мы остановили свой выбор на языке программирования Python, что позволяет работать в любой операционной системе и обеспечивает независимость от наличия пакета Microsoft Office, даже при работе с файлами в формате *xlsx* (Microsoft Excel). Использование данного формата позволяет работать с программным комплексом широкому кругу лиц без необходимости дополнительного обучения. С этой целью нами были разработаны типовые шаблоны для заполнения на этапах разбора проб и выделения РНК с последующей загрузкой на сетевой диск. На этапе постановки ПЦР и учёта амплификации для последующей работы программы используются файлы *xlsx*, автоматически генерируемые программой «Реал Бест Диагностика», что согласуется с требованиями, предъявляемыми к организации менеджмента качества лабораторных исследований.

После загрузки всех исходных файлов на сетевой диск пользователем проводится запуск программного модуля. В процессе работы программа

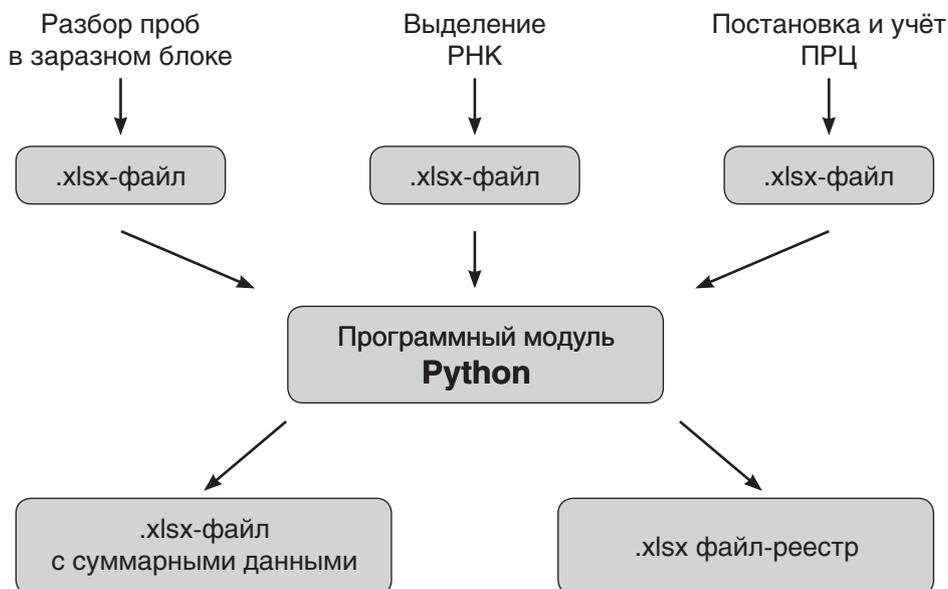


Рис. Схема работы программного комплекса по автоматической обработке данных.

сводит все получаемые данные воедино (**рис.**), проводя проверку как на корректность обозначения проб (буква и цифровой код от 0 до 9999), так и на наличие дублей. Согласно используемой системе менеджмента качества, в одной постановке не может быть двух проб с одинаковой нумерацией, поэтому наличие дубликатов является ошибкой, требующей немедленного исправления.

По итогам работы программы формируются два файла: общий файл, содержащий суммарные данные всех постановок, и файл-реестр, содержащий перечень всех проб с указанием результатов по завершённым исследованиям. Именно файл-реестр позволяет получать оперативную информацию о пробах, по которым ещё не получены результаты и на которые нужно обратить особое внимание.

Важно отметить, что генерация общего файла и файла-реестра каждый раз происходит заново, что весьма актуально при исправлении исходных протоколов после выявления ошибок и обеспечивает наличие в итоговых файлах только актуальных данных. Время на генерацию таких файлов при загрузке 500 протоколов составляет около 5 сек.

Заключение

Анализ генерируемых файлов направлен на поиск возможных ошибок. Стоит отметить, что одной из них является ошибка в нумерации проб,

особенно при наличии повторяющихся цифр (например, обозначение 6886 вместо 6686). Однако при возникновении подобной ошибки, с одной стороны, происходит возникновение дубля, что возможно выявить в процессе работы программы на этапе формирования общего файла. С другой стороны, при этом в файле-реестре будет отсутствовать результат по данной пробе, что хорошо видно при визуальном анализе. Всё это позволяет быстро выявлять и исправлять ошибки подобного типа — практически сразу после их возникновения.

Использование скриптового языка Python для выполнения задач отслеживания результатов в режиме реального времени в условиях проведения большого объёма моноисследований на новую коронавирусную инфекцию обеспечивает кроссплатформенность (возможность работы в любой операционной системе) и позволяет легко и быстро модифицировать систему при изменении каких-либо параметров или структуры входных файлов. Так, на разработку и ввод в эксплуатацию данного программного комплекса было затрачено 7 дней, что особенно актуально при работе в условиях чрезвычайной ситуации и режима повышенной готовности. При этом использование файлов Microsoft Excel и возможность переноса их с помощью флеш-накопителей обеспечивает возмож-

ность одновременной работы с неограниченного числа компьютеров даже при отсутствии доступа к внутренней сети.

Таким образом, в ходе проведённой работы нами был разработан новый алгоритм выявления ошибок, возникающих при проведении большого числа ПЦР-исследований на новую коронавирусную инфекцию. Разработано программное обеспечение на языке программирования Python, реализующее данный алгоритм. Созданное программное обеспечение успешно внедрено в практику лабораторной работы ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора и впоследствии успешно использовано во ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора при проведении ПЦР-исследований на новую коронавирусную инфекцию в 2020 г.

Использование разработанного нами подхода обеспечило возможность более быстрого выявления технических ошибок, дискордантных результатов и проб, требующих повторного исследования, что в свою очередь сократило время выдачи результатов.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Участие авторов. А.С. Водопьянов — концепция и дизайн исследования; А.С. Водопьянов, Ю.Н. Хомяков, Р.В. Писанов — сбор и обработка материала; А.С. Водопьянов, Ю.Н. Хомяков, А.Ю. Фурина — написание текста; А.С. Водопьянов, Ю.Н. Хомяков, Р.В. Писанов, А.А. Лопатин, А.К. Носков — редактирование; А.А. Лопатин, А.К. Носков — утверждение окончательного варианта статьи; А.С. Водопьянов, Ю.Н. Хомяков — ответственность за целостность всех частей статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Благодарность. Авторы выражают благодарность заместителю директора ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора С.М. Ивановой за ценные замечания по оформлению и содержанию статьи.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest

Authors contribution. A.S. Vodopyanov — concept and design of the study; A.S. Vodopyanov, Yu.N. Khomyakov, R.V. Pisanov — collection and processing of material; A.S. Vodopyanov, Yu.N. Khomyakov, A.Yu. Furina — writing text; A.S. Vodopyanov, Yu.N. Khomyakov, R.V. Pisanov, A.A. Lopatin, A.K. Noskov — editing; A.A. Lopatin, A.K. Noskov — approval of the final version of the article; A.S. Vodopyanov, Yu.N. Khomyakov is responsible for the integrity of all parts of the article. All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Acknowledgments. The authors is grateful to the Deputy Director of the FKUZ “Antiplague Center” of Rosпотребнадзор S.M. Ivanova for valuable comments on the design and content of the article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев А.В., Новицкий Р.Э. Обзор отечественных лабораторных информационных систем // *Врач и информационные технологии*. — 2008. — №2. — С. 24–32.
2. Андрияков Б.Г., Андрияков И.Б., Гельман Е.А., и др. Опыт создания и внедрения лабораторной информационной си-

стемы в практику клиничко-диагностической лаборатории многопрофильного ведомственного лечебного учреждения // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. — 2015. — №5. — С. 62–68.

REFERENCES

1. Gusev AV, Novitskiy RE. Obzor otechestvennykh laboratornykh informatsionnykh sistem. *Vrach i informacionnye tehnologii*. 2008;(2):24-32. (In Russ).
2. Andryukov BG, Andryukov IB, Gelman EA, et al. Experience creation and implementation of laboratory information systems

in the practice clinical diagnostic laboratories the multidisciplinary departmental medical centers. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2015;(5):62-68. (In Russ).

Водопьянов Алексей Сергеевич, к.м.н. [**Alexey S. Vodopyanov**, MD, PhD]; **e-mail:** alexvod@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9056-3231>

***Хомяков Юрий Николаевич**, к.м.н., д.б.н., ст.н.с. [**Yuri N. Khomyakov**, MD, PhD, Dr. Sci. Biol.]; **адрес:** 127490, Россия, Москва, ул. Мусоргского, д. 4 [**address:** 4 Mussorgsky street, Moscow, 127490, Russia]; **e-mail:** khomyakov_yuri@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0540-252X>

Писанов Руслан Вячеславович, к.б.н., [**Ruslan V. Pisanov**]; **e-mail:** pisanov.ruslan@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7178-8021>

Фурина Ангелина Юрьевна [**Angelina Yu. Furina**, MD]; **e-mail:** gelishey@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0801-0655>

Лопатин Антон Александрович, к.м.н. [**Anton A. Lopatin** MD, PhD]; **e-mail:** lopatin2734@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4526-3311>

Носков Алексей Кимович, к.м.н. [**Alexey K. Noskov**, MD, PhD]; **e-mail:** pisanov.ruslan@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 08.10.20

Принята к печати 13.10.20

Received 08.10.20

Accepted 13.10.20

Уникальный архив медицинских исторических научных материалов станет доступным!

Впервые в России создан уникальный по сути и содержанию медицинский портал архива научных журналов, монографий, лекций и докладов российских ученых за историю развития науки.

Совсем скоро, в конце ноября, станет доступным электронный архив сканированных копий выпусков научных журналов по медицине. В основе – коллекция российских научных журналов по различным медицинским направлениям за период конца XIX - начала XXI веков, включая метаданные публикаций, списки литературы, полные тексты статей или прямые ссылки на них на сайты издателей (при наличии).

Уже оцифрованы в формате скан-копий и готовятся к широкому доступу архивы ряда важнейших изданий российской медицины. Данный проект реализуется Издательством «Эко-Вектор» при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

В настоящее время как никогда стало важным раскрытие богатства и многообразия научной жизни России. Портал «Электронный архив научных публикаций "Медицина"» создан в 2020 году для распространения научных знаний в доступной форме для широкого круга людей. Он призван стать научно-популярным информационным ресурсом раскрывающим общественную ценность научной деятельности, вовлекающим российское общество в изучение текущих и прошлых достижений российской медицинской науки, демонстрирующим научные комментарии к событиям и явлениям в природе и обществе. В рамках проекта создаются скан-копии уникальных изданий докладов научных конференций, учебных курсов, лекций российских и зарубежных ученых. За период развития российскими и советскими учеными создано огромное наследие, собраны бесценные знания и опыт. Современным ученым эти материалы либо недоступны, либо труднодоступны, так как в оцифрованном виде и на русском языке данные о большей части научных публикаций не существовали.

Наибольшей популярностью среди ученых пользуются библиографические базы данных с материалами, опубликованных в научных изданиях. Монотематические ресурсы широко освещают издания в конкретной предметной области - Chemical Abstracts (химические науки), euDML (математические науки), Information System (физические науки), NASA Astrophysics Data System, InSPIRE, Physics Abstracts, International Nuclear, MathSciNet, zbMATH. При этом, в нашей стране аналогичный ресурс разработан только по одному направлению - общероссийский математический портал Math-Net.Ru (проект Математического института им. В.А. Стеклова Российской академии наук), который размещает оцифрованные архивы научных российских журналов математических и физических наук. В связи с этим, представляется актуальным создание аналогичных российских ресурсов и по остальным областям науки, в т.ч. медицине. Следует отметить, что РИНЦ, Web of Science и Scopus, наиболее популярные в России международные системы, прежде всего являются мультидисциплинарными базами научного цитирования, и по некоторым предметным областям имеют далеко неполную информацию.

Российская научная общественность нуждается в ресурсе, выявляющем актуальные научные достижения, распространяющем научные знания в доступной форме для широкого круга людей, освещающем современные научные достижения, изобретения российских ученых. Это станет возможным с помощью портала «Электронный архив научных публикаций "Медицина"» и публикаций оригинальной информации, отчетов, репортажей по широкому кругу тематических направлений в сфере медицины.

«ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ШИРОКОГО КРУГА ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ И УЧЕНЫХ



Периодичность

Журнал издается каждые 2 месяца (6 номеров в год)

Тематика

Освещаются вопросы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней, актуальные темы эпидемиологии и паразитологии, сложные диагностические случаи, новые методы диагностики и лечения, проблемы эпидемиологической ситуации в России и за рубежом. В журнале публикуются результаты оригинальных исследований, клинические случаи и литературные обзоры.

Подписка

Подписка на журнал дает возможность:

- получать самую актуальную информацию в сфере эпидемиологии и инфекционных болезней
- расширить свой профессиональный кругозор
- поддержать научные исследования

Выберите удобный способ подписки:

на сайте издания

<https://journals.eco-vector.com/1560-9529>; заполните форму, оплатите подписку, ждите свой первый подписной номер



в издательстве:

позвоните по телефону +7(495) 4098339, либо напишите запрос на подписку в свободной форме на email: podpiska@eco-vector.com

через Научную электронную библиотеку eLibrary.ru:

найдите издание по названию и следуйте инструкции

через подписные агентства www.akc.ru, www.pressa-rf.ru: найдите издание по индексу 81597 в каталоге «Пресса России», в каталоге «Роспечать» индекс 81597 (подписка на 6 месяцев), индекс 81605 (подписка на 12 месяцев);

Стоимость подписки:

Для физлиц:

Тип	Форма	Цена, руб
Подписка на выпуск	Печатная	1250
Подписка на полугодие	Печатная	3750
Подписка на год	Печатная	6750
Доступ к сайту на год	Электронная	6240

Для организаций:

Тип	Форма	Цена, руб
Подписка на полугодие	Печатная	3000
Подписка на год	Печатная	5400
Доступ к сайту на год	Электронная	40000