

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

## Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения

Сергей Анатольевич Бойцов<sup>1</sup>, Михаил Михайлович Лукьянов<sup>1\*</sup>,  
Елена Вячеславовна Платонова<sup>1</sup>, Владимир Михайлович Горбунов<sup>1</sup>,  
Светлана Викторовна Романчук<sup>2</sup>, Ольга Анатольевна Назарова<sup>2</sup>,  
Ольга Анатольевна Белова<sup>2</sup>, Екатерина Александровна Кравцова<sup>2</sup>,  
Павел Яковлевич Довгалевский<sup>3</sup>, Николай Викторович Фурман<sup>3</sup>,  
Александра Александровна Миронова<sup>3</sup>, Полина Владимировна Долотовская<sup>3</sup>,  
Аркадий Васильевич Некрасов<sup>4</sup>, Наталья Григорьевна Пучкова<sup>4</sup>,  
Марина Александровна Абрамова<sup>4</sup>, Екатерина Николаевна Белова<sup>1</sup>,  
Владислав Георгиевич Кляшторный<sup>1</sup>, Александр Дмитриевич Деев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
Россия 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Областной кардиологический диспансер. Россия 153012, Иваново, Шереметевский пр-кт, 22

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Саратовский государственный медицинский  
университет им. В.И. Разумовского. Россия 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

<sup>4</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического  
агентства России. Россия 115478, Москва, Каширское ш., 24

**Цель.** Определить эффективность вакцинации против гриппа у пациентов с болезнями системы кровообращения (БСК), находящихся под диспансерным наблюдением в поликлинике, по данным трехлетнего проспективного наблюдения.

**Материал и методы.** Проведено исследование эффективности вакцинопрофилактики гриппа у лиц с БСК, находящихся под диспансерным наблюдением в 2 поликлиниках г. Иваново и в 2 поликлиниках г. Саратова по данным трехлетнего проспективного контроля. Включено в исследование 817 человек, из них согласившихся на вакцинацию противогриппозной вакциной Гриппол плюс было 367 (44,9%) пациентов, а отказавшихся – 450 (55,1%). Через 1 год и через 2 года повторно пришли на визит 778 и 747 пациентов, соответственно. После получения согласия проведена вакцинация, соответственно 42,9% и 41,8% из них. При этом количество трижды вакцинированных пациентов составило 286 человек (77,9% от числа исходно вакцинированных), число трижды не вакцинированных – 379 (84,2%).

**Результаты.** В течение 36 мес после включения в исследование в группе вакцинированных выявлено достоверно меньшее, чем у не вакцинированных, число инфекционных событий (228 и 442,  $p < 0,0001$ ). В группе вакцинированных было достоверно меньше число случаев ухудшения БСК на одного пациента ( $p = 0,04$ ), меньше число госпитализаций по поводу БСК ( $p = 0,006$ ) по сравнению с не вакцинированными. Суммарное число случаев инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), смерти от БСК в группе вакцинированных было достоверно меньше (17), чем у не вакцинированных (38),  $p = 0,03$ . Риск развития инфекционного заболевания и острого сердечно-сосудистого осложнения (ИМ, МИ, смерть от БСК) был достоверно ниже в группе вакцинированных: на 36% ( $p = 0,001$ ) и 59% ( $p = 0,008$ ), соответственно.

**Заключение.** Вакцинопрофилактика гриппа у лиц с БСК, являясь важной составляющей комплексной медицинской профилактики, привела по данным трехлетнего проспективного диспансерного наблюдения к снижению частоты случаев, как инфекционных заболеваний, так и ухудшения клинического течения БСК, включая развитие острого ИМ, МИ и фатального исхода.

**Ключевые слова:** болезни системы кровообращения, грипп, острые респираторные вирусные инфекции, вакцинопрофилактика, проспективное наблюдение.

**Для цитирования:** Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., Горбунов В.М., Романчук С.В., Назарова О.А., Белова О.А., Кравцова Е.А., Довгалевский П.Я., Фурман Н.В., Миронова А.А., Долотовская П.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Абрамова М.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Деев А.Д. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):703-710. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710>

### Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Follow-up Monitoring Data

Sergey A. Boytsov<sup>1</sup>, Michail M. Loukianov<sup>1\*</sup>, Elena V. Platonova<sup>1</sup>, Vladimir M. Gorbunov<sup>1</sup>, Svetlana V. Romanchuk<sup>2</sup>, Olga A. Nazarova<sup>2</sup>, Olga A. Belova<sup>2</sup>, Ekaterina A. Kravtsova<sup>2</sup>, Pavel Ya. Dovgalevsky<sup>3</sup>, Nikolai V. Furman<sup>3</sup>, Alexandra A. Mironova<sup>3</sup>, Polina V. Dolotovskaya<sup>3</sup>, Arkady V. Nekrasov<sup>4</sup>, Natalia G. Puchkova<sup>4</sup>, Marina A. Abramova<sup>4</sup>, Ekaterina N. Belova<sup>1</sup>, Vladislav G. Klyashtorny<sup>1</sup>, Alexander D. Deev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup>Ivanovo Regional Cardiology Clinic. Sheremetevsky prospect 22, Ivanovo, 153012 Russia

<sup>3</sup>Saratov Research Institute of Cardiology. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya ul. 112, Saratov, 410012 Russia

<sup>4</sup>State Research Center "Institute of Immunology", Federal Biomedical Agency of Russia. Kashirskoye sh., 24, Moscow, 115478 Russia

**Aim.** To estimate an efficiency of influenza vaccination in patients with circulatory system diseases (CSD) under 3-year follow-up in outpatient clinics.

**Methods.** The efficiency of influenza vaccination was investigated in CSD patients followed up at 2 Ivanovo outpatient clinics and 2 Saratov ones. The investigation enrolled 817 people, including 367 patients who consented to Grippol Plus influenza vaccination and 450 who refused.

**Results.** During 36-month follow-up after being included in the study the vaccinated group showed a significantly fewer influenza and acute respiratory viral infections than the non-vaccinated group (28 and 442;  $p < 0.0001$ ). The vaccinated group had fewer CSD worsening cases per patient ( $p = 0.04$ ) and CSD-associated hospitalization rates ( $p = 0.006$ ) than the non-vaccinated group. In the vaccinated group, the total number of cases of cerebral stroke, myocardial infarction, deaths from cardiovascular diseases (CVD) was significantly less (17) compared with non-vaccinated (38),  $p = 0.03$ . The risk of infectious diseases and acute cardiovascular event (myocardial infarction, stroke, death from CVD) was significantly lower in the group of vaccinated patients: by 36% ( $p = 0.001$ ) and by 59% ( $p = 0.008$ ), respectively.

**Conclusion.** Influenza vaccination, as an essential component of complex medical prevention, leads to reduction in incidence of infectious diseases and of CSD worsening including myocardial infarction, stroke, and death from CVD in patients under 3-year monitoring in outpatient clinics.

**Keywords:** circulatory system diseases, influenza, acute respiratory viral infections, vaccination, prospective study.

**For citation:** Boytsov S.A., Loukianov M.M., Platonova E.V., Gorbunov V.M., Romanchuk S.V., Nazarova O.A., Belova O.A., Kravtsova E.A., Dovgalevsky P.Ya., Furman N.V., Mironova A.A., Dolotovskaya P.V., Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Abramova M.A., Belova E.N., Klyashtorny V.G., Deev A.D. 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

\*Corresponding author (автор, ответственный за переписку): loukmed@gmail.com

Received / Поступила: 12.12.2016

Accepted / Принята в печать: 19.12.2016

Важной составляющей рекомендованной стратегии комплексной вторичной профилактики болезней системы кровообращения (БСК) является вакцинация против гриппа. В Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2011) указано, что все пациенты с БСК должны при отсутствии противопоказаний ежегодно вакцинироваться против гриппа [1]. В рекомендациях Американской ассоциации по болезням сердца подчеркнута необходимость вакцинации против гриппа лиц с БСК (класс 1, уровень доказательности В) [2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016) отмечено, что ежегодную вакцинацию против гриппа целесообразно проводить больным с установленным диагнозом БСК (класс 2b, уровень доказательности С) [3].

Это обусловлено противодействием вакцинопрофилактики гриппа негативному влиянию гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) на прогноз у лиц с БСК [1-14]. Точную серологическую диагностику гриппа в клинической практике проводят достаточно редко, поэтому, как правило, анализируется ассоциация БСК не только с гриппом, но и с ОРВИ. Необходимо подчеркнуть, что грипп и ОРВИ повышают у больных БСК риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) [3, 11-14].

Многочисленными исследованиями доказана эффективность вакцинопрофилактики гриппа в снижении

сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, риска развития ИМ и МИ у данной категории населения [15-25]. Среди лиц с БСК наиболее значимый благоприятный эффект вакцинопрофилактики гриппа доказан для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью [15-22].

В Российской Федерации (РФ) вакцинация населения против гриппа проводится ежегодно в соответствии с существующими нормативными документами. Необходимо отметить, что в национальном календаре прививок (приказ МЗ РФ N125н от 21.03.14) указано, что лица с БСК подлежат обязательной вакцинации против гриппа [26]. В постановлении Главного государственного санитарного врача РФ N70 от 03.06.16 г. указано, что «в ходе подготовки к эпидемиологическому сезону 2015-2016 гг. в целом по стране было привито 44,9 млн. человек, что составило 31,3% от общей численности населения страны». Также отмечено, что «необходимо достичь максимального охвата прививками населения из групп риска» [27]. В изданных в 2014 г. методических рекомендациях по диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития (под ред. С.А. Бойцова и А.Г.Чучалина) была подчеркнута важность проведения вакцинопрофилактики гриппа у лиц с БСК, особенно при наличии ИБС, перенесенного ранее инфаркта миокарда, высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [28].

В национальный календарь профилактических прививок включены гриппозные субъединичные инактивированные вакцины, являющиеся современными высокоэффективными препаратами, обладающими высоким профилем безопасности. Многолетний опыт применения таких вакцин для специфической профилактики гриппа доказал безусловную целесообразность данного мероприятия. Хорошая переносимость, безопасность и высокая противоэпидемическая эффективность вакцинации позволили расширить показания к ее проведению за счет включения лиц с БСК и рядом других хронических неинфекционных заболеваний [1-3,28].

Информации о проспективных исследованиях, оценивавших влияние вакцинопрофилактики гриппа как на инфекционную, так и на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных БСК в различных регионах России, нами в доступной научной медицинской литературе не найдено. Первые результаты исследований по этой теме были отражены нами ранее [29-30].

Цель работы – оценить эффективность вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с БСК, находящихся под диспансерным наблюдением в поликлинике, по данным трехлетнего проспективного наблюдения.

## **Материал и методы**

В исследование было включено 817 человек, состоящих под диспансерным наблюдением по поводу БСК в двух поликлиниках г. Иваново и двух поликлиниках г. Саратов, пришедших на визит в поликлинику в период с 01 по 31 октября 2012 г. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Среди включенных в исследование было 323 мужчины (39,5%) и 494 женщины (60,5%). Согласившимся на вакцинацию и подписавшим информированное согласие (367 человек) была проведена вакцинация против гриппа в период с 01 октября по 31 октября 2012 г. с использованием вакцины «Гриппол® плюс» – гриппозной тривалентной инактивированной (Петровакс Фарм, Россия). Отказались от вакцинации 450 человек. Через 1 год и через 2 года (в октябре-ноябре 2013 и 2014 гг.) повторно всем пришедшим на визит в поликлинику предлагалась вакцинация против гриппа, которая осуществлялась при наличии согласия пациента. В исследование включали пациентов в стабильном состоянии, с отсутствием в течение 6 мес до его начала перенесенных острого ИМ или МИ, без противопоказаний к вакцине от гриппа. Критерием исключения был отказ пациента от участия в исследовании.

Проведена оценка инфекционной и соматической заболеваемости у всех 817 пациентов в течение 36 мес после включения в исследование. С этой целью использовали данные телефонного контакта либо визита пациентов в поликлинику на сроки 1, 3, 6 и 12 мес

в 1-й год и в те же сроки во 2-й и 3-й годы после включения в исследование. Дополнительно отслеживали данные амбулаторных карт, выписок из историй болезни, сертификаты о смерти. В этой статье проведен анализ данных о зарегистрированных инфекционных и сердечно-сосудистых событиях (ИМ и нестабильная стенокардия, МИ и транзиторная ишемическая атака, острая сердечная недостаточность, пароксизмальные нарушения ритма и проводимости сердца, гипертонический криз), случаях госпитализации по поводу БСК, а также о смертельных исходах от всех причин. Данные о переносимости вакцинации (частота развития общих и местных реакций), об исследовании у пациентов титров противогриппозных антител были опубликованы нами ранее [29,30].

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Достоверность различий средних величин оценивалась с использованием критерия Стьюдента, достоверность различий частоты наличия признаков в группах сравнения – непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . С целью учета межгрупповых различий при многофакторном сравнении групп вакцинированных и не вакцинированных лиц применялась поправка на множественность сравнения для определения значимости различий (с учетом данной поправки значимыми при многофакторном сравнении считали различия при  $p < 0,01$ ).

Для оценки рисков развития событий использовали метод множественного регрессионного анализа с применением модели Кокса. Построение кривых Каплана-Мейера применяли для оценки достоверности различий времени до развития инфекционного заболевания, острого сердечно-сосудистого события (ИМ, МИ, смерть от БСК) в группах сравнения. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной системы SAS.

## **Результаты**

Характеристика групп вакцинированных и не вакцинированных против гриппа лиц с БСК представлена в табл. 1. Не было статистически значимых различий между группами по критериям пола, доли курящих, частоты наличия МИ в анамнезе, показателям систолического артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений. Однако в группе вакцинированных средний возраст, частота наличия АГ, дислипидемии, а также уровень диастолического АД были значительно выше, чем у не вакцинированных. В группе не вакцинированных была значительно выше доля лиц с ИМ в анамнезе, с ИБС без ИМ в анамнезе.

В течение 3-х летнего наблюдения умерло 33 (4,0%) больных, от дальнейшего участия в исследовании

**Table 1. Comparative characteristics of vaccinated and unvaccinated patients**

**Таблица 1. Сравнительная характеристика групп вакцинированных и не вакцинированных пациентов**

Признак	Вакцинированные (n=367)	Не вакцинированные (n=450)	P
Возраст, лет	65,7±12,4	62,9±10,8	0,0007*
Мужчины, %	36,2	43,8	0,03
САД, мм рт.ст.	132,5±13,4	132,5±13,9	0,92
ДАД, мм рт.ст.	81,3±8,3	78,6±9,0	0,0001*
ЧСС/мин	71,1±7,4	70,1±8,2	0,06
Артериальная гипертония, %	96,7	91,8	0,002*
Курение, %	50,0	71,3	0,01
Дислипидемия, %	75,3	64,0	0,002*
ИМ в анамнезе, %	19,1	30,7	0,0002*
ИБС без ИМ в анамнезе, %	24,8	39,3	0,0001*
Мозговой инсульт в анамнезе, %	1,9	1,8	0,89

Данные представлены в виде M±SD; \*значимость различий при p<0,01 (с учетом множественности сравнения)  
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца

**Table 2. Average number of infectious diseases and deterioration of cardiovascular disease in vaccinated and non-vaccinated patients (according to of three years observation)**

**Таблица 2. Среднее число случаев инфекционных заболеваний и ухудшения БСК у вакцинированных и не вакцинированных пациентов (по данным трехлетнего наблюдения)**

Признак	Вакцинированные (n=367), M±SE	Не вакцинированные (n=450), M±SE	P
Среднее число случаев инфекционных заболеваний на одного пациента	0,88±0,04	1,29±0,05	0,0001*
Среднее число случаев ухудшения БСК на одного пациента	0,26±0,03	0,36±0,04	0,04*

Данные представлены в виде M±SE; \*значимость различий при p<0,01  
БСК – болезни системы кровообращения.

отказались 37 (4,5%) пациентов. В 2013-2014 гг. продолжили наблюдение 778 (95,2%) пациентов, в 2014-2015 гг. – 747 (91,4%). Доля вакцинированных на 1-м, 2-м и 3-м годах наблюдения составила 44,9%, 42,9% и 41,8%, соответственно. Число трижды вакцинированных пациентов составило 286 человек (77,9% от числа исходно вакцинированных), число трижды не вакцинированных – 379 (84,2%).

За период трехлетнего наблюдения у больных с БСК вакцинация против гриппа приводила к достоверному (p=0,0001) уменьшению среднего числа как инфекционных заболеваний, так и к уменьшению количества случаев ухудшения клинического течения БСК (p=0,04) в пересчете на одного пациента (табл. 2).

Данные табл. 3 указывают на то, что у вакцинированных пациентов значимо реже развивались МИ, сердечно-сосудистые события, не требующие госпитализации, меньше было число госпитализаций по поводу БСК. Важно подчеркнуть, что в группе вакцинированных число острых сердечно-сосудистых событий (ИМ, МИ, смерть от БСК) была значимо меньше (n=17), чем у не вакцинированных (n=38; p=0,03).

За 36 мес после включения в исследование умерло от всех причин 13 (3,5%) пациентов из группы вакцинированных, и 20 (4,4%) из группы не вакцинированных (p=0,12). Наиболее частой причиной смерти были БСК (n=19; 57,6%), из причин, не связанных с БСК, преобладали онкологические заболевания (36,4%).

При построении кривых Каплана-Мейера для группы вакцинированных лиц с БСК было показано достоверно большее время до развития первого инфекционного события (p=0,0001) и первого острого сердечно-сосудистого события (p=0,02; рис. 1 и 2).

При анализе данных за 36 мес наблюдения с помощью многофакторного регрессионного анализа оценено влияние факторов вакцинации, возраста, пола, наличия ИМ, МИ в анамнезе, ИБС без ИМ в анамнезе на риск возникновения инфекционного события (табл. 4). Вакцинация статистически значимо снижала риск развития инфекционного заболевания на 33% (p=0,001), причем, риск его развития был ниже на 1% с каждым годом жизни пациента (p=0,004). Факторы пола, наличия в анамнезе ИМ, инсульта, а также ИБС без ИМ су-

Table 3. Number of stroke, myocardial infarction, cardiovascular death, cardiovascular events, requiring and not requiring hospitalization for cardiovascular disease, in the comparison groups (according to of three years observation)

Таблица 3. Число случаев развития мозгового инсульта, инфаркта миокарда, смерти от БСК, сердечно-сосудистых событий, требующих и не требующих госпитализации по поводу БСК, в группах сравнения (по данным трех-летнего наблюдения)

Осложнения БСК, ухудшение клинического течения	Вакцинированные (n=367)	Не вакцинированные (n=450)	P
Мозговой инсульт (нефатальный), n	4	14	0,03*
Инфаркт миокарда (нефатальный), n	5	13	0,10
Смерть от БСК, n	8	11	0,65
Другие сердечно-сосудистые события (не требующие госпитализации), n	50	82	0,007*
Госпитализация по поводу БСК, n	38	67	0,006*
Все случаи, n	98	161	0,0001*

\*значимость различий при  $p < 0,01$   
БСК – болезни системы кровообращения

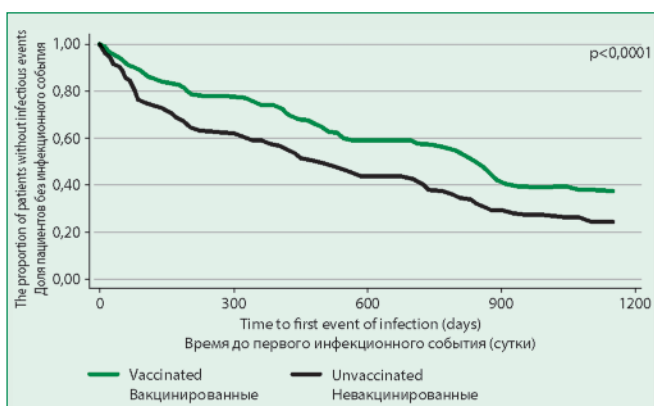


Figure 1. Kaplan-Meier curves of the proportion of persons with infectious disease during a prospective study of patients with cardiovascular diseases vaccinated and unvaccinated against influenza

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера по данным оценки доли лиц с возникшим инфекционным заболеванием в ходе проспективного наблюдения вакцинированных и не вакцинированных против гриппа пациентов с БСК

щественно не влияли на риск развития инфекционного события.

Данная закономерность подтверждена также при использовании многофакторного регрессионного анализа для определения риска развития острого сердечно-сосудистого события (ИМ, МИ, смерть от БСК; табл. 5). В этой таблице показано, что фактор вакцинации против гриппа достоверно снижал риск острого сердечно-сосудистого события (на 59%, т.е. в 2,4 раза). С каждым годом жизни пациента риск развития данного события возрастал на 5% [отношение рисков (OR)=1,05;  $p=0,001$ ]. Наличие мозгового инсульта значительно повышало риск развития острого сердечно-сосудистого события, при этом факторы пола, ИМ в анамнезе, ИБС без ИМ в анамнезе значимого влияния не оказывали.

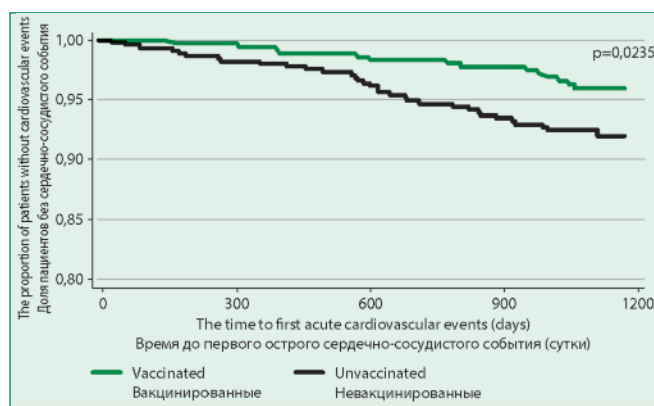


Figure 2. Kaplan-Meier curves the proportion of persons with the development of acute cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, cardiovascular death) in the prospective study among patients vaccinated and unvaccinated against influenza

Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера по данным оценки доли лиц с развитием острого сердечно-сосудистого события (ИМ, МИ, смерть от БСК) в ходе проспективного наблюдения вакцинированных и невакцинированных против гриппа пациентов

ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, БСК – болезни системы кровообращения

При сравнении трижды вакцинированных лиц ( $n=286$ ) с группой лиц, не вакцинировавшихся в течение этого периода ( $n=379$ ), получены сходные результаты. В группе трижды вакцинированных значительно меньше были частота развития инфекционных событий (170 по сравнению с 292;  $p=0,0001$ ) и острых сердечно-сосудистых событий (7 по сравнению с 21;  $p=0,04$ ). Время до развития первого инфекционного и острого сердечно-сосудистого событий при оценке по методу Каплана-Мейра было достоверно больше в группе вакцинированных ( $p=0,0001$  и  $p=0,04$ ). По ре-

**Table 4. Effect of influenza vaccination, sex, age, myocardial infarction and stroke, coronary heart disease without myocardial infarction history on the risk of infection in patients with cardiovascular disease (according to of three years observation)**

**Таблица 4. Влияние вакцинации против гриппа, пола, возраста, инфаркта миокарда и мозгового инсульта, ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе на риск возникновения инфекционного заболевания у пациентов с БСК (по данным трехлетнего наблюдения)**

Параметр	ОР*	95% ДИ для ОР		р
Вакцинация (в 1-й год)	0,64	0,53	0,76	<0,001*
Пол	0,90	0,75	1,09	0,30
Возраст	0,99	0,98	0,99	0,004*
ИМ в анамнезе	1,15	0,93	1,42	0,20
МИ в анамнезе	0,40	0,13	1,26	0,12
ИБС без ИМ в анамнезе	0,81	0,67	0,99	0,04*

\*значимость различий при  $p < 0,05$   
ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОР – отношения рисков, ДИ – доверительный интервал

**Table 5. Effect of influenza vaccination, sex, age, myocardial infarction and stroke, coronary heart disease without a history of myocardial infarction, on the risk of acute cardiovascular events in patients with cardiovascular disease**

**Таблица 5. Влияние факторов вакцинации против гриппа, пола, возраста, инфаркта миокарда и мозгового инсульта, ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе на риск возникновения острого сердечно-сосудистого события у пациентов с БСК (ИМ, МИ, смерть от БСК)**

Параметр	ОР	95% ДИ для ОР		Р
Вакцинация (в 1-й год)	0,41	0,21	0,79	0,008*
Пол	1,30	0,69	2,43	0,42
Возраст	1,05	1,02	1,09	0,001*
ИМ в анамнезе	1,04	0,49	2,20	0,92
МИ в анамнезе	17,4	6,30	48,1	<0,001*
ИБС без ИМ в анамнезе	1,25	0,65	2,41	0,51

\*значимость различий при  $p < 0,05$   
ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОР – отношения рисков, ДИ – доверительный интервал

зультатам многофакторного анализа фактор вакцинации против гриппа снижал риск развития инфекционного события на 44% ( $p=0,001$ ), сердечно-сосудистого события – на 73% ( $p=0,005$ ).

## Обсуждение

В настоящем исследовании получены данные об эффективности вакцинопрофилактики гриппа у лиц с БСК в снижении числа инфекционных и сердечно-сосудистых событий у вакцинированных лиц. Следует отметить, что группа вакцинированных была старше в среднем на 2,8 года, в ней больше доля лиц с артериальной гипертензией, дислипидемией, регистрировался более высокий уровень диастолического АД. Однако в группе не вакцинированных достоверно больше была доля лиц с ИМ в анамнезе, с ИБС без ИМ в анамнезе. Эти различия были учтены при проведении многофакторного регрессионного анализа данных в группах сравнения, в частности, в анализируемых группах лиц было показано отсутствие значимого влияния на прогноз фактора наличия ИМ в анамнезе, в отличие от фак-

тора МИ в анамнезе, который повышал риск развития острого сердечно-сосудистого события. Следует также отметить, что были получены сходные результаты при сравнении данных трехлетнего наблюдения групп вакцинированных и не вакцинированных в первый год, а также при сравнении групп трижды вакцинированных с не вакцинированных за весь период наблюдения.

Важно подчеркнуть, что дизайн рандомизированного клинического исследования, который позволил бы достичь полной сопоставимости групп вакцинированных и не вакцинированных лиц, в настоящее время невозможен по этическим соображениям. Причина этого в том, что показания к проведению вакцинации против гриппа зафиксированы в национальных и международных клинических рекомендациях [1-3,28], а также в нормативных документах [26,27]. Это подразумевает необходимость предлагать вакцинацию против гриппа всем лицам с БСК (при отсутствии противопоказаний).

В целом полученные результаты исследования показали высокую эффективность вакцинации против гриппа у больных БСК по снижению заболеваемости рес-

пираторными инфекциями (грипп, ОРВИ). В исследовании показан более высокий риск развития инфекционных событий у лиц с БСК более молодого возраста. Это является дополнительным подтверждением целесообразности предпринятого расширения показаний к вакцинации против гриппа в национальном календаре прививок (ранее среди больных с БСК вакцинация против гриппа в обязательном порядке должна была предлагаться только лицам старше 60 лет).

Представленные в настоящей публикации результаты исследования подтверждают данные ряда исследований иностранных авторов о благоприятном влиянии вакцинации против гриппа на прогноз у лиц с БСК [11–22]. В рамках настоящего исследования продолжается проспективное наблюдение. В последующих публикациях будут представлены также сравнительные данные по двум регионам, а также результаты оценки приверженности медикаментозному лечению в группах вакцинированных и не вакцинированных лиц.

## Заключение

У пациентов с БСК, вакцинированных против гриппа, при проспективном наблюдении в течение 3-х лет реже, чем у не вакцинированных, регистрировались случаи ОРВИ/гриппа, достоверно больше было время до

развития первого инфекционного события ( $p < 0,0001$ ), а фактор вакцинации снижал риск развития инфекционного события на 33%, т.е. в 1,5 раза. Особо следует отметить, что у вакцинированных против гриппа лиц с БСК достоверно большим ( $p = 0,02$ ) было время до развития острого сердечно-сосудистого события (ИМ, МИ, смерть от БСК), при этом фактор вакцинации снижал риск развития сердечно-сосудистых событий на 59%, т.е. в 2,4 раза.

Таким образом, вакцинация против гриппа у обследованных лиц с БСК являлась существенным фактором снижения у них не только частоты развития инфекционных заболеваний, но и частоты сердечно-сосудистых событий, включая фатальные. Полученные данные подтверждают результаты ряда международных исследований, что вакцинопрофилактика гриппа является важной составляющей эффективности комплексной медицинской профилактики у пациентов с БСК.

**Конфликт интересов.** Статья опубликована при поддержке компании Петровакс Фарм, что не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Help in the publication of this article was provided by Petrovax Pharm that did not affect the authors' own opinions.

## References / Литература

1. National guidelines on cardiovascular prevention. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2011;10(6) Suppl 2:1–25. (In Russ.) [Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011; 10 (6) Приложение 2: 1–25].
2. Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease A. Science Advisory from the AHA/ACC Circulation 2006;114:1549–53.
3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2016; 37;2315–81.
4. Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA. 2013;310(16):1711–20.
5. Sprenger M.J., Mulder P.G., Beyer W.E. et al. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease, 1967–1989. Int J Epidemiol. 1993;22:334–40.
6. Madjid M., Casscells S.W. Of birds and men: cardiologists' role in influenza pandemics. Lancet. 2004; 364:1309.
7. Saltykova T.S. The incidence of influenza and mortality from diseases of the cardiovascular and respiratory systems of the elderly. Ter Arkhiv. 2008;11:40–4. (In Russ.) [Салтыкова Т.С. Заболеваемость гриппом и смертность от болезней сердечно-сосудистой и дыхательной систем лиц пожилого возраста. Терапевтический Архив. 2008;11:40–4].
8. Dawood F.S., Iuliano A.D., Reed C. et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2012;12:687–95.
9. Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Balanova Yu.A., et al. The association of cardiovascular disease with flu in different climatic regions and the effectiveness of vaccination against influenza as a means of prevention of cardiovascular complications (analytical review). Profilakticheskaya Meditsina. 2012;(6):60–75. (In Russ.) [Концевая А.В., Калинина А.М., Баланова Ю.А., и др. Ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний с гриппом в различных климатогеографических регионах и эффективность вакцинации от гриппа как способа профилактики сердечно-сосудистых осложнений (аналитический обзор). Профилактическая Медицина. 2012;6:60–75].
10. Madjid M., Miller C.C., Zarubaev V.V., et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. Eur Heart J. 2007;28:1205–10.
11. Spodick D.H., Flessas A.P., Johnson M.M. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. Am J Cardiol. 1984; 53:481–82.
12. Meier C.R., Jick S.S., Derby L.E., et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. Lancet. 1998;351:1467–71.
13. Warren-Gash C., Smeeth L., Hayward A.C. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2009; 9:601–10.
14. Warren-Gash C., Hayward A.C., Hemingway H. et al. Influenza Infection and Risk of Acute Myocardial Infarction in England and Wales: A CALIBER Self-Controlled Case Series Study. J Infect Dis. 2012;206(11):1652–9.
15. 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;351:2611–8.
16. Siriwardena A.N., Gwini S.M., Coupland C.A. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. CMAJ. 2010;182: 1617–23.
17. Gwini S.M., Coupland C.A., Siriwardena A.N. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. Vaccine. 2011;29:1145–9.
18. Gurfinkel E.P., de la Fuente R., Mendiz O., Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. Eur Heart J. 2004;25:25–31.
19. de Diego C., Vila-Corcoles A., Ochoa O. et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. European Heart Journal. 2009;30:209–16.
20. Naghavi M., Barlas Z., Siadaty S., et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. Circulation. 2000;102:3039–45.
21. Nichol K.L., Nordin J., Mullooly J., et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med. 2003;348:1322–32.
22. 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;351:2611–8.
23. Lavallee P., Perchaud V., Gautier-Bertrand M., et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. Stroke. 2002;33:513–8.
24. Meyers D.G. Myocardial infarction, stroke, and sudden cardiac death may be prevented by influenza vaccination. Curr Atheroscler Rep. 2003;5:146–9.
25. Grau A.J., Fischer B., Barth C., et al. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke. Stroke. 2005;36:1501–6.
26. On approval of the national calendar of preventive vaccinations and immunization schedule by epidemic indications. Russian Ministry of Health Order from March 21, 2014, N125n. Available at: www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-Nats%20kalendar%20profilak%20privivok. Checked by December 23, 2016. (In Russ.) [Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям. Приказ МЗ РФ N125н от 21.03.2014 г. Доступно на: www.rosminzdrav.ru/opendata/7707778246-Nats%20kalendar%20profilak%20privivok. Проверено 23.12.2016].

27. About measures for the prevention of influenza and acute respiratory viral infections in the epidemiological season 2016-2017 years. Resolution of the Chief Sanitary Doctor of Russia N70 from 06.03.2016. Available at: [http://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/ELEMENT\\_ID=6687](http://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/ELEMENT_ID=6687). Checked by December 23, 2016. (In Russ.) [О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2016-2017 годов. Постановление Главного санитарного врача РФ N70 от 03.06.2016 г. Доступно на: [http://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT\\_ID=6687](http://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=6687). Проверено 23.12.2016].
28. Boytsov S.A., Chuchalin A.G., eds. Dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases and a high risk of their development. Guidelines. Moscow: SRCPM; 2014. (In Russ.) [Бойцов С.А., Чучалин А.Г., ред. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Москва: ГНИЦПМ; 2014].
29. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Platonov E.V., et al. study the effectiveness and safety of influenza vaccination in patients with diseases of the circulatory system. *Profilakticheskaya Meditsina*; 2014;(6): 13-20. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В. и др. Исследование эффективности и безопасности вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с болезнями системы кровообращения. *Профилактическая Медицина*; 2014;(6):13-20].
30. Platonova E.V., Gorbunov V.M., Belova E.N., et al. Vaccine prophylaxis of seasonal influenza in patients with cardiovascular disease. Aspects of the three-year observation: vaccination coverage and evaluation of its safety. *Profilakticheskaya Meditsina*; 2015;(6):13-8. (In Russ.) [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;(6):13-8].

About the Authors:

**Sergey A. Boytsov** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Director of State Research Center for Preventive Medicine

**Michail M. Loukianov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine

**Elena V. Platonova** – MD, Researcher, Laboratory of Application of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Center for Preventive Medicine

**Vladimir M. Gorbunov** - MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Application Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Center for Preventive Medicine

**Svetlana V. Romanchuk** - MD, PhD, Deputy Head of the Government of the Ivanovo Region, Director of the Health Department of the Ivanovo Region

**Olga A. Nazarova** - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and General Practice, Institute of Postgraduate Education, Ivanovo State Medical Academy

**Olga A. Belova** - MD, Medical Director, Ivanovo Cardiology Health Center

**Ekaterina A Kravtsova** – MD, Cardiologist, Ivanovo Cardiology Health Center

**Pavel Ya. Dovgalevsky** - MD, PhD, Professor, Director of Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Nikolai V. Furman** - MD, PhD, Head of Department of Emergency Cardiology, Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Alexandra A. Mironova** – MD, Junior Researcher, Department of Emergency Cardiology, Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Polina V. Dolotovskaya** - MD, PhD, Researcher, Department of Emergency Cardiology, Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Arkady V. Nekrasov** - MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Synthetic Antigens, State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medico-Biological Agency of Russia

**Natalia G. Puchkova** - PhD in Chemistry, Leading Researcher, Laboratory of Synthetic Antigens, State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medico-Biological Agency of Russia

**Marina A. Abramova** – PhD in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Synthetic Antigens, State Research Center "Institute of Immunology", Federal Medico-Biological Agency of Russia

**Ekaterina N. Belova** - programmer, Laboratory of Biostatistics, State Research Center for Preventive Medicine

**Vladislav G. Klyashtorny** - PhD in Biology, Researcher, Laboratory of Biostatistics, State Research Center for Preventive Medicine

**Alexander D. Deev** – PhD in Mathematics and Physics, Head of Laboratory of Biostatistics, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

**Бойцов Сергей Анатольевич** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, директор ГНИЦПМ  
**Лукьянов Михаил Михайлович** – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ

**Платонова Елена Вячеславовна** – н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦПМ

**Горбунов Владимир Михайлович** – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦПМ

**Романчук Светлана Викторовна** – к.м.н., зам. Председателя правительства Ивановской области – директор Департамента здравоохранения Ивановской области

**Назарова Ольга Анатольевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики института постдипломного образования ИвГМА

**Белова Ольга Анатольевна** – главный врач Областного кардиологического диспансера г. Иваново

**Кравцова Екатерина Александровна** – врач-кардиолог Областного кардиологического диспансера г. Иваново

**Довгалеvский Павел Яковлевич** – д.м.н., профессор, директор НИИ кардиологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

**Фурман Николай Викторович** – к.м.н. зав. отделом неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

**Миронова Александра Александровна** – м.н.с. отдела неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

**Долотовская Полина Владимировна** - к.м.н., н.с. отдела неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

**Некрасов Аркадий Васильевич** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией искусственных антигенов, ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России

**Пучкова Наталья Григорьевна** – к.х.н., в.н.с. лаборатории искусственных антигенов, ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА России

**Абрамова Марина Александровна** – к.б.н., с.н.с. лаборатории искусственных антигенов, ГНЦ "Институт иммунологии"

**Белова Екатерина Николаевна** – программист лаборатории биостатистики ГНИЦПМ

**Кляшторный Владислав Георгиевич** – к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики ГНИЦПМ

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф-м.н., руководитель лаборатории биостатистики ГНИЦПМ