

Вакцинопрофилактика респираторных инфекций при трансплантации легких

В. Б. Полищук, К. В. Машилов*, А. А. Рыжов

ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

Резюме

Актуальность. Трансплантация легких признана методом лечения терминальных стадий болезней легких, когда исчерпан медикаментозный ресурс терапии. Кроме недостатка материала для трансплантаций, серьезной проблемой трансплантации легких является низкая приживаемость трансплантата. Основные причины – инфекции и первичная несостоятельность аллогraftа. **Цель.** Рассмотреть современное состояние использования вакцинопрофилактики в комплексном ведении пациентов до и после трансплантации легких. **Выводы.** Профилактика респираторных инфекций взрослых кандидатов на трансплантацию органов и реципиентов рекомендована и входит во многие клинические протоколы и рекомендации, однако они базируются преимущественно на исследованиях, выполненных на здоровых лицах, и слабо подкреплены результатами, полученными при исследовании лиц, перенесших полную трансплантацию внутреннего органа. Также остается неисследованной эффективность вакцинации с учетом индивидуальных особенностей иммунной системы и состояния популяционного иммунитета по отношению к управляемым инфекциям.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, трансплантация легких, осложнения трансплантации, респираторные инфекции
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Полищук В. Б., Машилов К. В., Рыжов А. А. Вакцинопрофилактика респираторных инфекций при трансплантации легких. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (4): 102–108. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-102-108>.

Preventive Vaccinations of Respiratory Infections during Lung Transplantation

VB Polishchuk, KV Mashilov**, AA Ryzhov

I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

Abstract

Relevance. Lung transplantation is recognized as a method of treating terminal stages of lung disease when the drug therapy resource has been exhausted. In addition to the lack of material for transplantation, a serious problem of lung transplantation is the low graft survival rate. The main reasons are infections and primary allograft failure. **Aims.** To consider the current state of the use of vaccine prophylaxis in the integrated management of patients before and after lung transplantation. **Conclusions** The prevention of respiratory infections in adult candidates for organ transplantation and recipients is recommended and included in many clinical protocols and recommendations, however, they are based mainly on studies performed on healthy individuals, and are poorly supported by the results obtained in the study of individuals who underwent complete internal organ transplantation. Also, the effectiveness of vaccination remains unexplored, taking into account the individual characteristics of the immune system and the state of population immunity in relation to vaccine-preventable infections.

Keywords: preventive vaccination, lung transplantation, transplantation complications, respiratory infections
No conflict of interest to declare.

For citation: Polishchuk VB, Mashilov KV, Ryzhov AA. Preventive Vaccinations of Respiratory Infections during Lung Transplantation. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (4): 102–108 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-102-108>.

Обсуждая вопрос вакцинопрофилактики при полной трансплантации внутреннего органа (ПТВО) все проблемы и задачи, возникающие при этой ситуации, можно разделить на общие для всех случаев ПТВО и частные, касающиеся трансплантации отдельных органов. Несомненно, все случаи

ПТВО можно рассматривать как ятрогенные иммунодефицитные состояния, имеющие комбинированную природу и к которым применимы все общие правила вакцинопрофилактики при проведении ПТВО [1–4].

В связи с этим, согласно протоколам, пациенты, находящиеся в листе ожидания трансплантации

* Для переписки: Машилов Кирилл Вадимович, к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Россия, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7 (9250-985-14-24, k.v.mashilov@yandex.ru. © Полищук В. Б. и др.

** For correspondence: Mashilov Kirill V., Cand. Sci. (Med.) Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5a, Malyy Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (9250-985-14-24, k.v.mashilov@yandex.ru. © Polishchuk VB et al.

паренхиматозных органов, в том числе легких, должны быть вакцинированы против всех вакциноуправляемых инфекций. В посттрансплантационном периоде рекомендовано использование инактивированных вакцин.

Тем не менее, полная трансплантация (ПТ) каждого из органов имеет свои специфические особенности. Так, трансплантация легких признана методом лечения терминальных стадий болезней легких у ряда пациентов, когда исчерпан медикаментозный ресурс терапии, отличается целым рядом таких особенностей. Несмотря на то, что таких операций проводится относительно немного, их число быстро растет и потребность в них значительно опережает возможности здравоохранения во всем мире. Кроме недостатка материала для трансплантаций, серьезной проблемой этого направления трансплантологии является относительно низкая приживаемость трансплантата. Наиболее высокий уровень смертности наблюдается в течение первого года после ПТ легкого, основные причины – инфекции и первичная несостоятельность аллогraftа. При этом подтвержденная выживаемость составляет в течение первого, второго и третьего годов соответственно составляет 70.7, 54.8 и 42.6% [5].

Эти значения несколько ниже, чем при пересадках сердца и печени, при которых выживаемость в течение пяти лет составляет приблизительно 70% [6].

Частота развития инфекционных осложнений среди пациентов при трансплантации легких в несколько раз выше, чем при пересадке других органов, в частности, в 2 раза при трансплантации сердца. Наиболее частым местом развития инфекционного процесса является само пересаженное легкое [7–9]. Скорее всего, это связано с прямым контактом и воздействием на аллогraft внешней среды [10].

В посттрансплантационном периоде риск возникновения инфекционных осложнений у пациентов с пересаженными легкими резко возрастает в связи с индуцированной иммуносупрессией, которая осуществляется с целью предотвращения отторжения трансплантата. Проводимая пожизненно иммуносупрессивная терапия нарушает ключевые механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета и снижает способность организма к реализации клеточного и гуморального ответов на введение вакцинного антигена [2,12]. Реципиентам легких проводится более жесткая иммуносупрессивная терапия по сравнению с реципиентами других органов, что делает их более уязвимыми к воздействию различных инфекционных агентов [13]. Кроме того, предрасполагающими факторами к развитию инфекционных процессов у этой категории больных являются подавление кашлевого рефлекса из-за послеоперационных болей, денервации легких, ослабление лимфодренажа, нарушение мукоцилиарного клиренса в результате диффузного ишемического

поражения слизистой бронхов, сужение бронхиальных анастомозов, пассивная передача инфекционного агента с донорским легким, эпизоды острого отторжения трансплантата, требующие усиления иммуносупрессивной терапии [14,8].

В результате бактериальные пневмонии являются типичным осложнением раннего послеоперационного периода при трансплантации легких.

В позднем посттрансплантационном периоде вновь увеличивается частота развития бактериальных инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с развившимся облитерирующим бронхиолитом [15].

Такие пациенты страдают повторными гнойными трахеобронхитами с сопутствующими бронхоэктазами. В этих случаях чаще всего выделяются грамм-негативные микроорганизмы и особенно часто *P. aeruginosa* [16].

При этом верхние дыхательные пути довольно редко становятся источником и очагом инфекции [17].

Одновременно с этим имеются данные о способности инфекционных агентов вызывать отторжение трансплантата.

Хорошо известно, что очень часто бактериальные заболевания дыхательных путей развиваются в результате перенесенных вирусных инфекций, и в первую очередь – гриппа.

Грипп является инфекцией, ежегодно вызывающей эпидемии во всем мире. Данное заболевание особенно опасно у пациентов групп риска, у которых показатели смертности от гриппа многократно превышают таковые у здоровых лиц [18]. Вирус гриппа снижает барьерную функцию верхних дыхательных путей, что облегчает проникновение других возбудителей и обуславливает возникновение тяжелых инфекционных осложнений смешанной вирусно-бактериальной природы. На фоне респираторных инфекций часто отмечаются обострения основного заболевания, которые со временем протекают все тяжелее. При этом возбудители пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа b являются доминирующими микроорганизмами при обострениях [19–21].

Вакцинопрофилактика представляет собой эффективный способ предотвращения и респираторных инфекций [22,23]. Так, ежегодная профилактика гриппа на 50% снижает частоту осложнений и смертность среди пациентов группы риска [24]. Также установлена эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции (ПИ) в профилактике осложнений гриппа [25] и в снижении частоты инвазивных форм инфекции, которые у реципиентов целостных органов встречаются в 12,7 раза чаще, чем у здоровых лиц [26,27]. Однако охват вакцинацией пациентов группы риска остается низким. Так, против ПИ вакцинируется 23,8–62,4% кандидатов на трансплантацию легких [26,28].

Клиническая эффективность вакцинации против гриппа выражается в сокращении длительности

обострений основного заболевания, уменьшении числа острых респираторных инфекций, снижении потребности в базисной и симптоматической терапии [21,25].

Вакцинация против гриппа у пациентов с хронической бронхолегочной патологией обеспечивает специфическую защиту против гриппа в течение года после введения вакцины, о чем свидетельствуют показатели иммуногенности гриппозных вакцин у этих пациентов [21,25]. Однако ключевые вопросы эффективности и безопасности применяемых вакцин и схем вакцинации у этих пациентов остаются недостаточно исследованными.

Несмотря на противоречивость данных об изменении иммунореактивности у пациентов, перенесших ПТВО, при анализе широкого спектра публикаций выявляется четкий тренд, показывающий снижение иммунореактивности у ПТВО-пациентов на 10–16% по сравнению со здоровыми лицами. Особенно это касается пациентов после пересадки почек и легких [29].

Для безопасного усиления иммунного ответа предложено и подтверждено использование двукратного увеличения дозы вакцины Мультигрипп [30].

При проведении вакцинопрофилактики гриппа следует учитывать и данные, показывающие, что эта инфекция оказывает и прямое влияние на трансплантат. Так, среди ПТВО пациентов, перенесших грипп, у 62% были зарегистрированы признаки острого отторжения трансплантата: среди них у 61% – при пересадке легкого и 100% – при пересадке почки [31].

При этом большинство работ показывает достаточно высокую эффективность вакцинации среди пациентов, перенесших трансплантацию.

Так, при вакцинации против гриппа полимер-субъединичной вакциной у 19 пациентов листа ожидания трансплантации легких была выявлена высокая иммунологическая эффективность препарата. Через месяц после введения вакцины наблюдалось статистически значимое нарастание титра антител ко всем подтипам вируса гриппа. Среднегеометрический титр (СГТ) антител к штаммам вируса гриппа А/Н1N1, А/Н3N2 и типа В составил 1:115, 1:110 и 1:92 соответственно. Титр антител 1:40 и более ко всем трем подтипам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, был зарегистрирован у 13 пациентов (68,4%). Показатели серопротекции были следующими: для штаммов А/Н1N1 и типа В – $89,5 \pm 7\%$, для штамма А/Н3N2 – $84,2 \pm 8,4\%$. В то же время показатели сероконверсии для указанных штаммов гриппа через месяцы после вакцинации составили $57,9 \pm 11,3$; $52,6 \pm 11,5$ и $47,4 \pm 11,5\%$ соответственно. Одновременно с этим кратность нарастания титров антител через месяц после вакцинации была выше 2,5 для подтипов вируса гриппа А/Н1N1 и А/Н3N2 – 5,5 и 3,7 соответственно, и только для типа В этот показатель составил 2,3 [4].

При анализе полученных результатов были выявлены различия исследуемых показателей у исходно

серонегативных и исходно серопозитивных пациентов. В группах исходно серонегативных пациентов в поствакцинальном периоде зарегистрировано достоверное увеличение СГТ антител ко всем трем подтипам вируса гриппа, тогда как в группах пациентов с исходными СГТ антител, превышающими условно-защитный титр, нарастание уровня антител не достигало статистически значимых различий по сравнению с довакцинальными показателями. Однако следует отметить, что уровни антител к штаммам вируса гриппа у этих пациентов через месяц после вакцинации имели тенденцию к повышению по сравнению с показателями исходно серонегативных пациентов. Через 12 месяцев после вакцинации у пациентов отмечалось снижение СГТ антител для всех подтипов вируса гриппа, однако показатели были выше исходных и превышали условно-защитный титр. Одновременно с этим было выявлено снижение показателей серопротекции, но они оставались выше 70% для подтипа вируса гриппа А/Н3N2 и типа В [4].

Иммунологическую эффективность вакцинации против гриппа полимер-субъединичной вакциной изучали у 8 пациентов, которым была проведена трансплантация легких. Через месяц после введения вакцины была отмечена тенденция к нарастанию титров антител ко всем штаммам вируса гриппа. Показатель серопротекции был следующим: для штамма А/Н1N1 – $87,5 \pm 11,7\%$, для штамма А/Н3N2 – $75 \pm 15,3\%$ и для штамма В – $50 \pm 17,7\%$. В то же время показатель сероконверсии для этих штаммов гриппа через месяц после вакцинации были низкими – 0–12,5%. Показатель кратности нарастания титров антител через месяц после вакцинации также был низким для всех подтипов вируса гриппа – 1,3–1,5. Через 12 месяцев после вакцинации показатель серопротекции для штамма А/Н1N1 достигал 100%, для штамма А/Н3N2 – 75% и для штамма типа В – 62,5% [32,33].

В силу высокой опасности развития посттрансплантационных осложнений большое внимание уделяется изучению эффективности иммунизации против пневмококковой инфекции.

Так, в целом ряде исследований изучалась эффективность иммунизации против ПИ в этой категории пациентов. Так, при вакцинации ПКВ13 у 42 пациентов (27 больных из листа ожидания трансплантации легких и 15 реципиентов) наблюдалась хорошая переносимость препарата. Местная реакция в виде болезненности была отмечена у одной пациентки (2,4%) из группы кандидатов на трансплантацию. Реакция общего характера в виде повышения температуры тела до фебрильных значений в течение первых суток после проведения вакцинации была зарегистрирована также у одной пациентки из указанной группы.

Вне зависимости от введенного вакцинного препарата против ПИ у пациентов с бронхолегочной патологией отмечается значительное снижение

частоты присоединения респираторных инфекций и обострений основного заболевания, удлинение периодов ремиссии и, как следствие, улучшение качества жизни [34]. При бактериологическом исследовании мокроты пациентов с бронхолегочной патологией через месяц после вакцинации была отмечена элиминация *S. pneumoniae* в 46,2–88,0% случаев, одновременно наблюдается снижение числа колоний возбудителя [35].

При исследовании иммунологической эффективности вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной ПКВ13 было выявлено достоверное повышение уровня IgG к полисахаридам *S. pneumoniae*, входящим в состав вакцины [35,37].

Введение полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ) после трансплантации паренхиматозных органов также сопровождается выработкой антител к отдельным серотипам пневмококка, входящим в состав вакцины, однако их уровень ниже, чем у здоровых лиц [37,38]. Кроме того, отмечено уменьшение длительности сохранения антител в сравнении со здоровыми взрослыми [39,40].

В работах, в которых сравнивали иммуногенность ПКВ13 и ППВ23 у пациентов с ХОБЛ, было продемонстрировано, что ПКВ13 более иммуногенна у этой категории больных [41].

В целях повышения иммунного ответа также пробовали изменять схему иммунизации. Например, после применения вакцины ПКВ7 вводить вакцину ППВ23. В исследовании отмечается, что применение ПКВ7 дает хорошие результаты, однако дополнительное применение ППВ23 не дает никаких преимуществ по сравнению с использованием только ПКВ7 [42].

Менее изученной является клиническая и иммунологическая эффективность вакцинации против гемофильной инфекции типа *b* (ХИБ-инфекции). Так, например, установлено, что вакцинация против ХИБ-инфекции у детей, больных хроническими воспалительными заболеваниями легких, приводит к достоверному увеличению уровня IgG через месяц после вакцинации и сохранению их на уровне значений, превышающих исходные, в течение одного года наблюдения [35,36]. У взрослых, страдающих хроническими заболеваниями легких, вакцинация против ХИБ-инфекции проводилась одновременно с вакцинацией против ПИ и вируса гриппа. Результаты исследования свидетельствовали о значительном клиническом эффекте, выражавшемся как в снижении частоты респираторных инфекций, так и в уменьшении вероятности обострения основного заболевания. К сожалению, результаты этих исследований не дают возможности оценить эффективность моновакцинации против ХИБ-инфекции. При исследовании уровня IgG было выявлено его нарастание в течение года после вакцинации (срока наблюдения).

Проведенные исследования дали возможность выработать рекомендации по проведению

вакцинопрофилактики данного контингента больных. Сегодня считается общепризнанным, что вакцинация кандидатов на трансплантацию целостного органа, в том числе легких, должна проводиться как можно раньше после принятия решения о постановке в лист ожидания. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов, находящихся на поздних стадиях заболеваний, по поводу которых проводится трансплантация, страдает как качество вакцинации (т.е. уровни протективных антител против вакциноуправляемых инфекций), так и длительность поствакцинального иммунитета по сравнению со здоровыми лицами. В посттрансплантационном периоде эффективность вакцинации может быть еще более низкой из-за проводимой иммуносупрессивной терапии [43,44,3]. Вакцинацию до трансплантации следует проводить при отсутствии обострения основного заболевания и инфекционных процессов, а в посттрансплантационном периоде – при отсутствии данных, свидетельствующих об отторжении трансплантата на фоне базисной терапии. Реакция отторжения трансплантата наряду с инфекционными процессами является одним из частых осложнений посттрансплантационного периода. При этом указанное состояние может быть выявлено как при проведении плановой биопсии, так и при внеплановом обращении пациента в связи с ухудшением состояния (появлении респираторных жалоб, таких как одышка). В последнем случае необходимо выполнение биопсии трансплантата легкого для подтверждения диагноза и проведения дифференциальной диагностики с инфекционным процессом, так как принципиальные подходы к лечению этих состояний различные.

Вакцинация должна проводиться врачом-специалистом в стационарных или амбулаторных условиях. Учитывая тяжесть состояния пациентов по основному заболеванию, сложность транспортировки в лечебное учреждение, возможно проведение вакцинации на дому. При этом необходимо соблюдение всех условий, включая температурный режим транспортировки вакцины, наличие препаратов неотложной терапии и наблюдение за состоянием пациента в течение 30–45 мин. после прививки. Введение вакцинного препарата проводится согласно инструкции, при этом возможно одномоментное введение вакцин против гриппа, пневмококковой инфекции и ХИБ-инфекции в разные участки тела.

Обычно использование инактивированных вакцин против ПИ, ХИБ-инфекции и гриппа хорошо переносится пациентами, как перед операцией, так и в посттрансплантационном периоде. В течение нескольких дней после вакцинации может отмечаться болезненность в месте инъекции. В редких случаях могут возникать реакции общего характера в виде повышения температуры тела и легкого недомогания в первые двое суток после вакцинации. Эти реакции не требуют медикаментозной терапии и проходят самостоятельно [35].

Вакцинация против ПИ показана всем пациентам из листа ожидания трансплантации паренхиматозных органов [45]. Эффективность вакцинации максимальна, если она проводится в предтрансплантационном периоде [46].

Рекомендуется вакцинация против ПИ с использованием ПКВ13 с последующим введением через 8 недель ППВ23. Если пациент ранее был привит против ПИ с использованием ППВ23, введение ПКВ рекомендуется не ранее, чем через год, а ревакцинация ППВ – через 5 лет [23,47,4].

В посттрансплантационном периоде вакцинация против ПИ, если она не была проведена до операции, может быть выполнена через 3–6 месяцев после оперативного вмешательства. При этом рекомендуется вакцинация против ПИ с использованием ПКВ13 с последующим введением через 8 недель ППВ23.

В отличие от вакцинации против ПИ, вакцинация инактивированными вакцинами против гриппа проводится ежегодно. Она рекомендована всем пациентам из листа ожидания трансплантации легких [23]. Проводить ее нужно как можно раньше в предсезонный период, в отсутствие обострения основного заболевания и симптомов респираторной инфекции.

В посттрансплантационном периоде также рекомендуется ежегодная вакцинация реципиентов, при этом необходимо учитывать, что вакцинация более эффективна, если проводится не ранее чем через 3–6 месяцев после трансплантации. Однако имеются рекомендации о возможности вакцинации через месяц после трансплантации в случае вспышки гриппа [4]. При этом у пациентов после трансплантации легких отмечаются более низкие показатели иммуногенности вакцин против гриппа в сравнении с группами контроля и реципиентами других паренхиматозных органов [32–34].

В настоящее время в научной литературе нет единого мнения о необходимости вакцинации против ХИБ-инфекции взрослых кандидатов на трансплантацию паренхиматозных органов и реципиентов. Для решения этого вопроса в отдельных статьях рекомендуется определение уровня антител для решения вопроса о вакцинации/ревакцинации [48–50]. Имеются также отдельные рекомендации о двукратном введении вакцины с интервалом в один месяц, однако результаты об иммунологической эффективности разных схем введения не представлены [22]. Учитывая, что вакцинация против ХИБ-инфекции в РФ введена не так давно и взрослые кандидаты на трансплантацию легких не были привиты в детском возрасте, необходимо проведение вакцинации против ХИБ-инфекции после постановки в лист ожидания. В случае если пациент не был привит до трансплантации, вакцинация против ХИБ-инфекции возможна не ранее, чем через 3–6 месяцев после оперативного вмешательства. Данных по ревакцинации против ХИБ-инфекции пациентов с бронхолегочной патологией не имеется [51–56].

Таким образом, профилактика респираторных инфекций взрослых кандидатов на трансплантацию органов и реципиентов рекомендована и входит во многие клинические протоколы и рекомендации, однако они базируются преимущественно на исследованиях, выполненных на здоровых лицах, и слабо подкреплены результатами, полученными при исследовании лиц, перенесших ПТВО. Также остается неисследованной эффективность вакцинации с учетом индивидуальных особенностей иммунной системы и состояния популяционного иммунитета по отношению к управляемым инфекциям [57–59].

Литература

1. Eslamy HK, Newman B. Pneumonia in Normal and Immunocompromised Children: An Overview and Update; 49. *Radiol Clin N Am*; 2011:895–920.
2. Gangappa S, Kokko KE, Carlson LM, et al. Immune responsiveness and protective immunity after transplantation. *Transpl Int*. 2008;21(4):293–303.
3. Danzinger-Isakov L, Kumar D. AST Infectious diseases community of practice, guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients, *american journal of transplantation*, 2009; m. 9, вып. Suppl 4, C. S258–S262.
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3): e44–e100.
5. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report – 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:656–68.
6. 1997 Annual report of the U.S. scientific registry for transplant recipients and the organ procurement and transplantation network – transplant data: 1988–1996. Richmond, Va.: United Network for Organ Sharing, 1997.
7. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(1):94–100.
8. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999;340(14): 1081–1091.
9. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(1):22–48.
10. Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, et al. Infectious complications in heart-lung transplantation: analysis in 200 episodes. *Arch Intern Med* 1993;153:2010–6.
11. Mazzone PJ, Mossad SB, Mawhorteret SD, et al. Cell-mediated immune response to influenza vaccination in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(10):1175–1181.
12. Burgette SR, Maselli DJ, Fernandez JF, et al. Lung transplant infection. *Respirology* 2013;18(1):22–38.
13. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl. 1):S8–65.
14. Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, et al. Infectious complications in heart-lung transplantation: analysis in 200 episodes. *Arch Intern Med* 1993;153:2010–6.
15. Maurer JR, Tullis DE, Grossman RF, et al. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992;101:1056–9.
16. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, et al. Infectious complications of lung transplantation: impact of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1601–7.
17. Аверьянов А. В., Бабкин А. П., Барт Б. Я. и др. Эзоферон и осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012; 57(7–8):23–30.
18. Чучалин А. Г., Биличенко Т. И., Осипова Г. Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. *Клинические рекомендации. Пульмонология*. 2015.2(25):1–19.
19. Bogaert D, van der Valk P, Ramdin R, et al. Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 2004;72(2):818–823.
20. Рыжов А. А., Костинов М. П., Магаршак О. О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2004;6(19):24–27.
21. Serrano B, Bayas JM, Bruni L, et al. Solid organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine* 2007;25(42):7331–7338.

23. Recommended Adult Immunization Schedule – United States-2016. Доступно на: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult> (accessed 22.09.2016).
24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Revised 2016. Bethesda: GOLD 2016. Доступно на: <http://goldcopd.org/> (accessed 22.09.2016).
25. Костинов М. П., Пахомов Д. В., Магаршак О. О., Сухинин М. В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как одной из причин осложнений и летальности при гриппе. Вопросы современной педиатрии 2009;8(6):131–134.
26. Kumar D, Humar A, Plevneshiet A, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients – 10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant* 2007;7(5):1209–1214.
27. deBruyn G, Whelan TP, Mulliganet MS, et al. Invasive pneumococcal infections in adult lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4(8):1366–1371.
28. Gasink LB, Wurcell AG, Kotloff RM, et al. Low prevalence of prior streptococcus pneumoniae vaccination among potential lung transplant candidates. *Chest* 2006;130(1):218–221.
29. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, et al. Serologic Vaccination Response after Solid Organ Transplantation: A Systematic Review. *PLoS One* 8, вып. 2 (2013 г.):e56974. 31.
30. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, et al. Guidelines for Vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 64 (2017 г.): 29–38.
31. Vilchez RA, McCurry K. Influenza Virus infection in adult solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2002;2:287–291.
32. Mazzone PJ, Mossad SB, Mawhorter SD, et al. The humoral immune response to influenza vaccination in lung transplant patients. *EurRespir J* 2001;18(6):971–976.
33. Hayney MS, Welter DL, Francois M, et al. Influenza vaccine antibody responses in lung transplant recipients. *Prog Transplant* 2004;14(4):346–351.
34. Костинов М. П., Протасов А. Д., Жестков А. В., Полищук Б. Б. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией. Пульмонология. 2014;4:57–62.
35. Применение вакцин Пневмо-23 и Акт-ХИБ в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей. М. П. Костинов, ред. М.: МДВ 2004. 48 с.
36. Kostinov MP, Zhestkov AV, Pakhomov DV, et al. Post-vaccination immunity to pneumococcal, Haemophilus influenza type b infection and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Vaccines*. 2014;5:2.
37. Kumar D, Rotstein C, Miyata G, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;187(10):1639–1645.
38. Протасов А. Д., Жестков А. В., Лаврентьева Н. Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2011;(4):80–84.
39. Linnemann CC Jr., First MR, Schiffman G. Re-vaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med* 1986;146(8):1554–1556.
40. Костинов М. П., Чучалин А. Г., Чебыкина А. В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией. Иммунология. 2011; 6:306–310.
41. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, et al.; COPD Clinical Research Network. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(6):499–505.
42. Gattlinger R, Winkler H, Roedler S, et al. Immunogenicity of a combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by a 23-valent polysaccharide vaccine in adult recipients of heart or lung transplants. *Transplant Infectious Dis*. 2011 Oct;13, (5):540–44.
43. Chow J, Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis* 2009;49(10):1550–1556.
44. Костинов М. П. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. М.: Медицина, 2007:182.
45. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007–September 2008. *Ann Intern Med* 2007;147(10):725–729.
46. Sarmiento E, Rodríguez-Hernández C, Rodríguez-Molina J, et al. Impaired anti-pneumococcal polysaccharide antibody production and invasive pneumococcal infection following heart transplantation. *Int Immunopharmacol* 2006;6(13–14):2027–2030.
47. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей. М. П. Костинов, ред. М.: АртСтудия Созвездие 2013:112.
48. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid-organ recipients before transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1): S15–S21.
49. Костинов М. П., Малеев В. В. Hib-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех, 1998:78.
50. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. Справочник. М. П. Костинов, Н. А. Озерцовский, ред. М.: Миклош, 2004:256.
51. Черданцев А. П., Костинов М. П., Кусельман А. И. и др. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных. Медицинский альманах. 2011;4(17):120–122.
52. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М. П. Костинов, ред. М.: Медицина для всех, 1997:110.
53. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей: М. П. Костинов, ред. М.: Медицина для всех, 1997:111.
54. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Руководство. М. П. Костинов, В. В. Зверев, ред. М.: МДВ, 2009:196.
55. Респираторная медицина: руководство в 3 томах. А. Г. Чучалин ред., 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтера; 2017. – Т. 2. – 554 с.
56. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. (1-е изд.), М. П. Костинов, А. Г. Чучалин, ред. М.: ООО АТМО, 2016. – 128 с.
57. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 4-е изд. М. П. Костинов, ред. М.: Медицина для всех, 2013: 432.
58. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. (2-е изд. доп.), М. П. Костинов, А. Г. Чучалин, ред. М.: Группа МДВ, 2018. – 304 с.
59. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание) Выпуск XVII. Чучалин А. Г., Яснецов В. В., ред. Глава 19 Вакцины. М.: ООО Видокс, 2016:745–768.

References

1. Eslamy HK, Newman B. Pneumonia in Normal and Immunocompromised Children: An Overview and Update; 49. *Radiol Clin N Am*; 2011:895–920.
2. Gangappa S, Kokko KE, Carlson LM, et al. Immune responsiveness and protective immunity after transplantation. *Transpl Int* 2008;21(4):293–303.
3. Danzinger-Isakov L, Kumar D. AST Infectious diseases community of practice, guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients, *american journal of transplantation*, 2009; m. 9, вып. Suppl 4, C. S258–S262.
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3): e44–e100.
5. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report – 1998. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:656–68.
6. 1997 Annual report of the U.S. scientific registry for transplant recipients and the organ procurement and transplantation network – transplant data: 1988–1996. Richmond, Va.: United Network for Organ Sharing, 1997.
7. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(1):94–100.
8. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999;340(14): 1081–1091.
9. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(1):22–48.
10. Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, et al. Infectious complications in heart-lung transplantation: analysis in 200 episodes. *Arch Intern Med* 1993;153:2010–6.
12. Mazzone PJ, Mossad SB, Mawhorter SD, et al. Cell-mediated immune response to influenza vaccination in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(10):1175–1181.
13. Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, et al. Lung transplant infection. *Respirology* 2013;18(1):22–38.
14. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl. 1):58–65.
15. Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, et al. Infectious complications in heart-lung transplantation: analysis in 200 episodes. *Arch Intern Med* 1993;153:2010–6.
16. Maurer JR, Tullis DE, Grossman RF, et al. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992;101:1056–9.
17. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, et al. Infectious complications of lung transplantation: impact of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1601–7.
18. Aver'yanov A.V., Babkin A.P., Bart B.Ya. et al. Ergoferon and Oseltamivir in treatment of influenza: results of multicentre randomized comparative clinical trial. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2012;57(7–8):23–30 (In Russ.).
19. Chuchalin A.G., Bilichenko T.I., Osipova G.L. et al. Vakcinoprofilaktika boleznej organov dyhaniya v ramkah pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi naseleniyu. *Klinicheskie rekomendacii. Pul'monologiya*. 2015;2(25):1–19 (In Russ.).
20. Bogaert D, van der Valk P, Ramdin R, et al. Host-pathogen interaction during pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Infect Immun* 2004;72(2):818–823.
21. Ryzhov AA, Kostinov MP, Magarshak OO. Primenenie vakcin protiv pnevmokokkovoj i gemofil'noj tipa b infekcij u lic s hronicheskoy patologiej. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2004;6(19):24–27 (In Russ.).
22. Serrano B, Bayas JM, Bruni L, et al. Solid organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine* 2007;25(42):7331–7338.

23. Recommended Adult Immunization Schedule – United States-2016. Доступно на: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult> (accessed 22.09.2016).
24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Revised 2016. Bethesda: GOLD 2016. Доступно на: <http://goldcopd.org/> (accessed 22.09.2016).
25. Kostinov M.P., Pahomov D.V., Magarshak O.O., Suhinin M.V. Prophylaxis of pneumococcal infection with vaccines for prevention of complications and death in patients with influenza. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2009;8(6):131–134 (In Russ.).
26. Kumar D, Humar A, Plevneshiet A, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients – 10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant* 2007;7(5):1209–1214.
27. deBruyn G, Whelan TP, Mulliganet MS, et al. Invasive pneumococcal infections in adult lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4(8):1366–1371.
28. Gasink LB, Wurcell AG, Kotloff RM, et al. Low prevalence of prior streptococcus pneumoniae vaccination among potential lung transplant candidates. *Chest* 2006;130(1):218–221.
29. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, et al. Serologic Vaccination Response after Solid Organ Transplantation: A Systematic Review. *PLoS One* 8, вып. 2 (2013 г.):e56974. 31.
30. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, et al. Guidelines for Vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 64 (2017 г.): 29–38.
31. Vilchez RA, McCurry K. Influenza Virus infection in adult solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2002;2:287–291.
32. Mazzone PJ, Mossad SB, Mawhorter SD, et al. The humoral immune response to influenza vaccination in lung transplant patients. *Eur Respir J* 2001;18(6):971–976.
33. Hayney MS, Welter DL, Francois M, et al. Influenza vaccine antibody responses in lung transplant recipients. *Prog Transplant* 2004;14(4):346–51.
34. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., Polishchuk V.B. Perspectives of vaccination with 13-valent pneumococcal vaccine in adults with chronic respiratory diseases. *PULMONOLOGIYA*. 2014;(4):57–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-57-63>.
35. Primenenie vakcin Pnevmo 23 i Akt-HIB v komplekse lechebno-profilakticheskikh meropriyatij pri hronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniyakh legkih u detej. Posobie dlya vrachej. M.P. Kostinov, red. M.: MDV 2004, p. 48 (In Russ.).
36. Kostinov MP, Zhestkov AV, Pakhomov DV, et al. Post-vaccination immunity to pneumococcal, Haemophilus influenza type b infection and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Vaccines Vaccin* 2014; 5: 2.
37. Kumar D, Rotstein C, Miyata G, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;187(10):1639–1645.
38. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrent'eva N.E. i dr. Effect of complex vaccination against pneumococcal, haemophilus type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*; [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2011;(4):80–84.
39. Linnemann CC Jr., First MR, Schiffman G. Re-vaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med* 1986;146(8):1554–1556.
40. Kostinov M. P., Chuchalin A. G., Chebykina A. B. Postvaktsinal'nyj immunitet k grippu u vperve i povtorno vaktsinirovannykh bol'nykh s bronholegochnoj patologiej. *Immunologiya*. 2011;6:306–310 (In Russ.).
41. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, et al.; COPD Clinical Research Network. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(6):499–505.
42. Gattlinger R, Winkler H, Roedler S, et al. Immunogenicity of a combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by a 23-valent polysaccharide vaccine in adult recipients of heart or lung transplants. *Transplant Infectious Dis*. 2011 Oct;13, (5):540–44.
43. Chow J, Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis* 2009;49(10):1550–1556.
44. Kostinov M. P. Ot profilakticheskogo k terapevcheskomu `effektu` vakcin protiv pnevmokokkovoj i gemofil'noj tipa b infekcij u pacientov s bronholegochnoj patologiej. M.: Medicina, 2007:182 (In Russ.).
45. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007–September 2008. *Ann Intern Med* 2007;147(10):725–729.
46. Sarmiento E., Rodríguez-Hernández C, Rodríguez-Molina J, et al. Impaired anti-pneumococcal polysaccharide antibody production and invasive pneumococcal infection following heart transplantation. *Immunopharmacol* 2006;6(13–14):2027–2030.
47. Vaktsinatsiya vzroslykh s bronholegochnoj patologiej. *Rukovodstvo dlya vrachej*. M.P. Kostinov, ed. M.: ArtStudiya Sozvezdie. 2013:112 (In Russ.).
48. Avery RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid-organ recipients before transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1):S15–S21.
49. Kostinov M. P., Maleev V.V. Hib-infekciya: voprosy vaktsinoprofilaktiki. M.: Medicina dlya vseh, 1998:78 (In Russ.).
50. Kliniko-immunologicheskaya `effektivnost` immunobiologicheskikh preparatov. *Spravochnik*. M.P. Kostinov, N.A. Ozereckovskij, red. M.: Miklosh, 2004: 256 (In Russ.).
51. Cherdancev A. P., Kostinov M. P., Kusel'man A. I. et al. Izuchenie klinicheskoy bezopasnosti vaktsinatsii protiv grippa u beremennykh. *Meditsinskij al'manah*. 2011;4(17):120–122 (In Russ.).
52. Novoe v klinike, diagnostike i vaktsinoprofilaktike upravlyayemykh infekcij. M.P. Kostinov, ed. M.: Medicina dlya vseh, 1997:110 (In Russ.).
53. Immunokorrekcija v pediatrii. *Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej*. M.P. Kostinov, ed. M.: Medicina dlya vseh, 1997:111 (In Russ.).
54. Vaktsinatsiya protiv gepatita V, grippa i krasnuhi vzroslykh pacientov s hronicheskimi zabolevaniyami. *Rukovodstvo*. M. P. Kostinov, V. V. Zverev, ed. M.: MDV, 2009:196 (In Russ.).
55. *Respiratornaya medicina: rukovodstvo v 3 tomah*. A. G. Chuchalin, ed., 2-e izd., pererab. i dop. M. Littera. 2017:554 (In Russ.).
56. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoj medicine (1-e izd.)*. M. P. Kostinov, A. G. Chuchalin, ed. M.: OOO ATMO, 2016:128 (In Russ.).
57. *Vaktsinatsiya detej s narushennym sostoyaniem zdorov'ya. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej*. 4-e izd. M.P. Kostinov, red. M.: Medicina dlya vseh. 2013:432 (In Russ.).
58. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoj medicine (2-e izd. dopol.)*. M. P. Kostinova, A. G. Chuchalina, red. M.: Gruppya MDV, 2018:304 (In Russ.).
59. *Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema, spravochnoe izdanie) Vypusk XVII*. Chuchalin A.G., Yasnevov V.V., ed. Glava 19 Vakciny. M.: OOO Vidoks. 2016:745–768 (In Russ.).

Об авторах

- **Валентина Борисовна Полищук** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7 (916)-564-65-48, vaccinums@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0533-0909.
- **Кирилл Вадимович Машиллов** – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7 (9250-985-14-24, k.v.mashilov@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1076-1930.
- **Алексей Анатольевич Рыжов** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7 (926)-523-12-01, vaccinums@gmail.com.

Поступила: 02.04.2020. Принята к печати: 02.08.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Valentina B. Polishchuk** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases of I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5a, Malyy Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (916)-564-65-48, vaccinums@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0533-0909.
- **Kirill V. Mashilov** – Cand. Sci. (Med.) Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases of I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5a, Malyy Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (9250-985-14-24, k.v.mashilov@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1076-1930.
- **Aleksey A. Ryzhov** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases of I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5a, Malyy Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (926)-523-12-01, vaccinums@gmail.com.

Received: 02.04.2020. Accepted: 02.08.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.