

Оценка безопасности и эффективности вакцинации против гриппа пациентов с бронхообструктивным синдромом

А.В. Чебыкина¹, М.П. Костинов², О.О. Магаршак²

¹НИИ пульмонологии ФМБА, Москва

²НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва (instmech@iitp.ru)

Резюме

В работе представлена оценка безопасности и клинической эффективности вакцины Гриппол плюс у больных пульмонологического профиля. В исследовании приняло участие 65 пациентов с бронхообструктивным синдромом (БОС). Для оценки безопасности вакцины фиксировались местные и общие системные реакции в течение семи суток после вакцинации. У 17 пациентов оценивали клиническую эффективность вакцинации по шкалам BDI (исходный индекс одышки), MRC (выраженность одышки), BCSS (шкала оценки одышки, кашля и выделения мокроты), по данным теста с шестиминутной ходьбой, пикфлоуметрии, спирографии, пульсоксиметрии, анкетирования, а также по данным медицинской документации до и через шесть месяцев после вакцинации. У 4,6% пациентов отмечались местные и у 12,3% – общие поствакцинальные реакции. По данным тестов не выявлено усиления тяжести основного заболевания, отмечено снижение частоты ОРЗ в 1,4 раза и обострений БОС – в 2,5, сократилась потребность в антибиотиках – в 2,5 раза, а также в амбулаторной и стационарной помощи. Вакцинация от гриппа препаратом Гриппол плюс хорошо переносилась больными и не приводила к обострению основного заболевания. Оценка клинического статуса в динамике не выявила прогрессирования основного заболевания и ухудшения самочувствия пациентов. Снижение частоты ОРЗ и обострений, уменьшение потребности в медицинской помощи говорит об эффективности вакцинации, о снижении частоты инфекционно-зависимых обострений БОС.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, вакцина Гриппол плюс, грипп

Estimation of Safety and Efficiency of Vaccination From a Flu at Patients with Chronic Obstructive Lung Syndrome

A.V. Chebykina¹, M.P. Kostinov², O.O. Magarshak²

¹ Pulmonology Research Institute, Moscow

² I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera RAMS, Moscow (instmech@iitp.ru)

Abstract

The estimation of safety and clinical efficiency of a vaccine Grippol plus at patients with diseases of the respiratory system is presented in our work. 65 patients have taken part in research, all of them suffer chronic obstructive lung syndrome. To assess the safety of the vaccine we with the patients together fixed local and general system reactions during 7 days after vaccination. 17 patients have estimated clinical efficiency of vaccination 6 months later. At 4.6% of patients had local reactions, such as reddening, morbidity, consolidation. The general system reactions, such as a fever, a headache, an indisposition, a cold, a cough, a tears, have been had 12.3% patients. Peak expiratory flow decreasing is registered only at 1.5%, the change of the basic therapy it was not required. Anybody from patients was not ill with a flu 6 months later after vaccination. Frequency decreasing of cold is revealed in 1.4 times, frequency decreasing of courses of antibiotics is revealed in 2.5 times, frequency decreasing of attacks of the chronic obstructive lung syndrome is revealed in 2.5 times 6 months later after vaccination. The requirement of medical aids also decreases. The estimation of the clinical status in dynamics has not revealed progressing of the basic disease. Vaccination from a flu the preparation Grippol plus was safe and did not lead to attacks of the basic disease. Decreasing in frequency of the cold and attacks of the chronic obstructive lung syndrome and decreasing in frequency of requirement of medical aids tell about efficiency of vaccination from a flu.

Key words: chronic obstructive lung syndrome, a vaccine Grippol plus, a flu

Введение

Бронхообструктивный синдром (БОС) – состояние, проявляющееся ограничением воздушного потока при дыхании и ощущаемое больным как одышка. БОС не является самостоятельной нозологической формой, но может встречаться при многих легочных заболеваниях. У взрослых БОС наиболее часто наблюдают в период обострения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Заболеваемость БА в мире составляет 4 – 10% населения, в России ее распространенность – 5 – 7% [11]. По официальным данным Министерства здраво-

охранения и социального развития РФ, в стране зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ [1].

Вирусная инфекция служит причиной обострения ХОБЛ примерно в 30% случаев [7]. У 67% больных во время обострения БА выявлялась персистирующая вирусная и/или бактериальная инфекция [1].

ОРВИ приводят к снижению функциональной активности мерцательного эпителия с последующей атрофией ресничек и «параличом» цилиарного аппарата. В результате этого повышается вязкость бронхиального секрета и создаются условия для продвижения инфекционного агента в нижние отделы респираторного тракта [8]. На фоне ОРВИ

происходит реактивация «эндогенных» вирусов и активация условно-патогенной бактериальной флоры верхних дыхательных путей, что способствует развитию осложнений (синусит, отит, пневмония и др.) [3, 6]. У этих пациентов обостряются хронические болезни, что ведет к повышению смертности во время и непосредственно после эпидемии гриппа [9].

Прогрессирующий характер ХОБЛ предполагает неуклонное ослабление естественных защитных систем органов дыхания, что создает благоприятные условия для инфицирования респираторной системы [7].

Среди вирусов в качестве возбудителей болезней нижних дыхательных путей часто выступают вирусы гриппа типов А и В (8,1% от всех случаев пневмонии).

Ежегодная противогриппозная вакцинация больных с ХОБЛ на 50% сокращает число серьезных осложнений, вдвое снижает смертность от гриппа, являясь, таким образом, необходимым компонентом лечения (уровень доказательности А) [7, 10]. Вакцинация против гриппа не только приводит к снижению частоты и тяжести интеркуррентных заболеваний, но и способствует положительной динамике течения основного заболевания, позволяя добиться уменьшения объема базисной терапии и удлинения периода ремиссии [4].

По рекомендации ВОЗ все пациенты с БА должны быть ежегодно вакцинированы против гриппа, независимо от формы и тяжести течения заболевания, а также проводимой лекарственной терапии. Результаты многочисленных исследований не продемонстрировали ухудшения функции внешнего дыхания, усиления симптомов астмы и интенсивности лекарственной терапии [4].

Существующее мнение, что вакцины «аллергизируют» организм, правомерно лишь в отношении некоторых содержащихся в них субстанций [4].

Результаты нескольких плацебо-контролируемых открытых клинических испытаний и данные постмаркетингового наблюдения в США и Европе свидетельствуют об отсутствии связи между обострением БА и вакцинацией против гриппа инактивированными препаратами. Таким образом, аллергические заболевания дыхательных путей не являются препятствием для вакцинации.

Инактивированные гриппозные вакцины относятся к наиболее безопасным. Среди них особое место занимает высококачественная вакцина последнего поколения Гриппол плюс – первая российская вакцина, выпускаемая в индивидуальной шприц-дозе. Особенности этого препарата – наличие в его составе иммуномодулирующего компонента и уменьшенное по сравнению с другими препаратами содержание антигенов вирусов гриппа. Для профилактики сезонного гриппа Гриппол плюс зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат. Он не имеет аналогов в мире и рекомендован к широкому применению в здравоохранении во всех возрастных группах [2].

Цель исследования – оценить безопасность и клиническую эффективность применения вакцины Гриппол плюс у больных пульмонологического профиля.

Материалы и методы

В исследовании, которое проводилось в течение двух лет, приняло участие 65 пациентов пульмонологического профиля. В 2008 – 2009 годах за 1,5 – 2 месяца до эпидемии гриппа было привито 30 человек и 35 – в сентябре – октябре 2009. В исследуемую группу включили 42 (64,6%) пациента с БА, 16 (24,6%) больных с ХОБЛ, 3 (4,6%) – с бронхоэктатической болезнью (БЭБ), и 4 (6,2%) пациента имели сочетанную патологию. У 2 (3,0%) пациентов тяжесть заболевания оценивалась как легкая, у 51 (78,5%) – как среднетяжелая и у 12 (18,5%) – как тяжелая. Средний возраст пациентов составил 50,6 года, средняя продолжительность заболевания – 14,7 года. У всех пациентов на момент вакцинации отмечали ремиссию основного заболевания, и они получали базисную терапию, соответствующую степени тяжести заболевания, в том числе 8 (12,3%) пациентов – системные глюкокортикостероиды (ГКС), 60 (92,3%) – ингаляционные ГКС в средних и высоких дозах.

Для оценки безопасности вакцины нами и самими пациентами фиксировались местные и общие системные реакции ежедневно в течение семи суток после введения препарата Гриппол плюс. Оценка клинического состояния и степени тяжести бронхиальной обструкции проводилась по шкалам BDI (исходный индекс одышки), MRC (выраженность одышки), BCSS (шкала одышки, кашля и выделения мокроты), данным теста с шестиминутной ходьбой (тест 6-МХ), пикфлоуметрии, спирографии, пульсоксиметрии, анкетирования, а также по данным медицинской документации до и через шесть месяцев после вакцинации.

Через полгода после вакцинации 17 пациентов, привитых в 2008 – 2009 годах, были обследованы повторно. У них оценили клиническую эффективность вакцинации против гриппа, в том числе по частоте амбулаторных визитов и госпитализаций за шесть месяцев до и через шесть месяцев после вакцинации (по данным медицинской документации). Среди обследованных повторно 12 (70,6%) больных страдают бронхиальной астмой, 3 (17,6%) – ХОБЛ, 1 (5,9%) больной – бронхоэктатической болезнью и 1 (5,9%) имеет сочетанную бронхолегочную патологию. У 1 (5,9%) пациента тяжесть заболевания оценивалась как легкая, у 11 (64,7%) человек – как среднетяжелая и у 5 (29,4%) – как тяжелая.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Microsoft Excel 2010 (расчет t-критерия для различной вероятности Р).

Результаты и обсуждение

У 3 (4,6%) пациентов, страдающих БА, в течение трех дней после вакцинации отмечались болезненность, покраснение и уплотнение в месте инъекции, не требующие лечебных мероприятий. Общие поствакцинальные реакции были выявлены у 8 (12,3%) привитых. Повышение температуры до 37,5 °С длительностью, не превышающей четырех дней, наблюдали у 4 (6,1%) пациентов, у такого же числа лиц – головную боль, недомогание, умеренный насморк; усиление кашля и осиплость голоса в течение двух суток отмечались у 1 (1,5%) больной. Снижение пикового экспираторного потока (ПЭП) по данным пикфлоуметрического мониторинга зарегистрировано только у 1 (1,5%) пациента в течение пяти суток, усиления базисной терапии не потребовалось. У 2 (3%) пациентов в течение двух суток после вакцинации отмечалось слезотечение. Ни у одного испытуемого не выявлено таких общих реакций, как боль в суставах и мышцах.

Через девять суток после вакцинации у одного из пациентов появились жалобы на умеренный насморк, диагностирована ОРВИ и назначено симптоматическое лечение. На 10-е сутки после вакцинации у одной пациентки отмечался кашель с гнойной мокротой – был назначен антибиотик из группы макролидов. По срокам появления эти случаи не могли расцениваться как осложнения в раннем поствакцинальном периоде.

Клиническая эффективность вакцинации от гриппа была оценена у 17 пациентов с БОС на момент вакцинации и спустя шесть месяцев после нее. Поскольку все пациенты на момент вакцинации находились вне обострения бронхообструктивного синдрома, сатурация кислорода в среднем была в норме и составляла 96%. Снижения ее на 10% и более во время теста 6-МХ ни у одного пациента на момент вакцинации и через шесть месяцев не выявлено. По шкале MRC у 14 (82,3%) пациентов не было прогрессирования одышки в течение полугода, 3 (17,7%) пациента с исходно тяжелым течением ХОБЛ субъективно отметили усиление одышки. Интенсивность кашля и характер мокроты оценивались по шкале BCSS, ни у одного из больных не выявлено усиления кашля, у 14 (82,3%) пациентов произошло увеличение количества мокроты, в то же время 7 (41,2%) пациентов субъективно отметили снижение содержания гноя в мокроте. До вакцинации дистанция в тесте с 6-МХ составляла 332 метра, положительная динамика (прирост на 10% и более по окончании шестимесячного срока наблюдения) была выявлена у 2 (11,8%) пациентов; уменьшения проходимой дистанции на 10% и более, что является плохим прогностическим признаком, не зафиксировано. У 2 (11,8%) пациентов отмечен переход тяжелой формы течения заболевания в среднетяжелую, что позволило отменить системные кортикостероиды. В течение года до вакцинации 12 (70,2%) пациентов были вынуждены принимать антибиотики в связи с обострениями БОС,

вызванными инфекцией, или по поводу ОРЗ, в то время как в течение шести месяцев после вакцинации только 5 (28%) пациентам потребовалась антибактериальная терапия. Среднее количество курсов антибиотиков по поводу ОРЗ или обострений основного заболевания, связанных с инфекцией, снизилось в 2,3 раза (с $0,69 \pm 0,12$ курса на человека до $0,28 \pm 0,11$) ($t = 2,47$; $P < 0,05$).

По данным медицинской документации, у 18 пациентов, страдающих БОС, изучили частоту обращений за медицинской помощью в течение последнего полугодия. Средняя частота ОРЗ до вакцинации составила $0,67 \pm 0,21$ эпизода на человека за полгода, в то время как через шесть месяцев после вакцинации – $0,44 \pm 0,17$ ($t = 0,82$; $P < 0,2$). До вакцинации частота обострений основного заболевания составляла в среднем $1,64 \pm 0,18$ эпизода на человека, а после вакцинации она снизилась до $0,65 \pm 0,15$ ($t = 0,82$; $P < 0,2$). Исходно количество амбулаторных посещений терапевта составляло в среднем $7 \pm 0,76$, а через шесть месяцев после вакцинации – $3,1 \pm 1$ ($t = 3,06$; $P < 0,01$). Средняя частота госпитализаций в стационар в связи с обострением БОС в течение шести месяцев до вакцинации составляла $1,31 \pm 0,19$, после вакцинации – $0,33 \pm 0,11$ ($t = 4,31$; $P < 0,001$).

Вакцинация от гриппа препаратом Гриппол плюс пациентов, страдающих БОС, хорошо ими переносилась и не приводила к обострению основного заболевания. Оценка клинического статуса в динамике не выявила прогрессирования основного заболевания и ухудшения самочувствия. После вакцинации от гриппа у больных пульмонологического профиля выявлена тенденция к снижению частоты ОРЗ, потребности в амбулаторной и стационарной помощи, что может говорить об эффективности вакцинации, а также о снижении частоты инфекционно-зависимых обострений основного заболевания. Полученные нами результаты согласуются с данными авторов, применявших другие инактивированные потивогриппозные вакцины у пациентов с хронической бронхолегочной патологией [5, 9].

Предварительные результаты нашей работы свидетельствуют о целесообразности продолжения исследования.

Выводы

1. У больных с БОС при введении вакцины против гриппа отмечены легкие поствакцинальные реакции длительностью до пяти суток, не потребовавшие усиления базисной терапии. Вакцинация от гриппа не сопровождается обострением БОС.
2. Применение вакцины Гриппол плюс у пациентов пульмонологического профиля способствовало снижению частоты ОРЗ в 1,4 раза, обострений бронхообструктивного синдрома – в 2,5 раза, амбулаторных визитов по поводу ОРЗ или обострения основного заболевания – бо-

лее чем в 2 раза, потребности в стационарной помощи – в 3,9 раза.

3. В поствакцинальном периоде ни у одного пациента не усилилась тяжесть основного заболевания, у двоих пациентов из трех полностью отменены системные ГКС, потребность в антибиотиках уменьшилась в 2,5 раза, среднее количе-

ство курсов антибиотиков по поводу ОРЗ или инфекционно-зависимых обострений основного заболевания – в 2,3 раза.

Статья опубликована при финансовой поддержке Группы компаний «Петровакс».

Литература

1. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Стратегия совершенствования и методы оценки гриппозных вакцин. Гриппол® плюс – современная защита от гриппа // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 22. С. 1507 – 1509.
2. Овчаренко С.И. Бронхиальная астма: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 17. С. 766 – 769.
3. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Танасова А.Н. ОРВИ и грипп: вопросы профилактики и лечения // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 22. С. 1583 – 1587.
4. Магаршак О.О., Костинов М.П. Проблемы вакцинации детей с аллергическими заболеваниями // Лечащий врач. 2008. № 9. С. 44 – 49.
5. Петров Р.В. Вакцинация против гриппа: проблемы и успехи // Лечащий врач. 2007. № 9. С. 93 – 96.
6. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология и аллергология. 2005. № 1. С. 35 – 38.
7. Балкарова Е.О., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6. № 17. С. 1092 – 1101.
8. Слепушкин А.Н., Власова Л.Н. Профилактика гриппа и ОРВИ // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 16, 17. С. 717 – 719.
9. Цой А.Н., Лазарева Н.Б., Бердникова Н.Г. Амбулаторная терапия инфекций нижних дыхательных путей. Преимущества макролидов // Справочник поликлинического врача. 2008. № 14, 15. С. 4 – 8.
10. Черняк Б.А., Воржева И.И. Агонисты бета₂-адренергических рецепторов в терапии бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 10. С. 66 – 72.
11. Костинов М.П. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией / Под ред. М.П. Костинова. – М., 2007. – 182 с.

КОРОТКОЙ СТРОКОЙ

Уровень охвата рутинной вакцинацией в мире в 2009 году

В 193 странах-членах ВОЗ охват прививками против коклюша, дифтерии, столбняка (КДС) вырос с 74% в 2000 году до 82% в 2009. Иммунизировано тремя дозами КДС-вакцины в 2009 году более 107,1 млн детей (на 14,6 млн больше, чем в 2000 г.). 122 (63%) страны достигли ≥ 90%-ного охвата прививками и 48 (25%) – ≥ 80%-ного. Только 55% государств с низким уровнем доходов надеются достигнуть 90%-ного уровня охвата прививками КДС-вакциной к 2015 году.

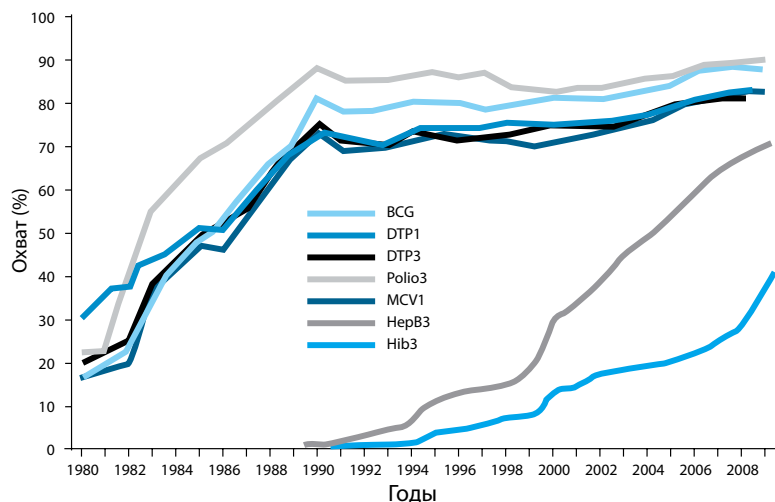
С 2000 по 2009 год охват одной прививкой против кори вырос с 71 до 82%. 136 (70%) стран включили в Календарь прививок двухдозовую схему вакцинации против кори.

В рассматриваемый период охват тремя дозами вакцины против гепатита В вырос с 30 до 70% и тремя дозами вакцины против гемофильной инфекции типа b (ХИБ-вакцина) – с 13 до 38%. В странах, где была введена трехдозовая схема прививок ХИБ-вакциной, уровень охвата сопоставим с охватом прививками вакциной КДС, но на общемировом уровне это не отразилось, так как некоторые крупные страны (например,

Китай, Индия, Индонезия, Нигерия) не иммунизируют против данной инфекции (рис.).

Несмотря на достигнутый прогресс в сокращении заболеваемости управляемыми инфекциями в течение последнего десятилетия, цели, преследуемые иммунизацией, еще не достигнуты. Не в полной мере используются вакцины: пневмококковая конъюгированная (ПК), против инфекций гемофильной типа b и ротавирусной. Применение этих вакцин позволит значительно сократить заболеваемость пневмонией и диареей, являющимися двумя ведущими причинами смерти детей в возрасте до пяти лет в развивающихся странах. По состоянию на июнь 2010 года, ХИБ-вакцина используется в 164 странах мира, однако, поскольку некоторые крупные страны еще ее не ввели, она доступна в мире лишь 48% новорожденных. Ротавирусная вакцина введена в 23 странах (11% подлежащих вакцинации), ПК доступна в 56 странах (также 11% вакцинируемой когорты).

Расчетные данные охвата прививками детей в возрасте 12 месяцев в 1980 – 2009 годах



Примечание:

BCG – БЦЖ (бациллы Calmette-Guérin); DTP1 – 1 доза КДС-вакцины; DTP3 – 3 дозы КДС-вакцины; Polio3 – 3 дозы полиомиелитной вакцины; MCV1 – 1 доза вакцины, содержащей противокоревой компонент; HepB3 – 3 дозы вакцины против гепатита В; Hib3 – 3 дозы вакцины против гемофильной инфекции типа b.

Источник:

MMWR. October 29, 2010. V. 59 (42). P. 1367 – 1371.