

**КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ
ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА С ПРИМЕНЕНИЕМ
ИНАКТИВИРОВАННЫХ РАСЩЕПЛЕННЫХ
И ПОЛИМЕР-СУБЪЕДИНИЧНЫХ ВАКЦИН**

КУЧКО И.В., СЕМЕНОВ В.М.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Резюме. В данной работе изучены особенности клинического течения туберкулеза легких у 166 больных различными клиническими формами туберкулеза легких до и после вакцинации против гриппа при применении инактивированных сплит- и полимер-субъединичных вакцин. Проведен сравнительный анализ показателей эффективности лечения у вакцинированных пациентов основной и контрольной группы.

В результате проведенных исследований установлено, что вакцинация против гриппа больных различными клиническими формами туберкулеза легких гриппозными инактивированными сплит- и полимер-субъединичными вакцинами не оказывает влияния на клинико-рентгенологическую динамику туберкулезного процесса, биохимические и гематологические показатели вакцинированных больных туберкулезом органов дыхания. За период наблюдения у вакцинированных не отмечается ухудшения течения специфического процесса.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, туберкулез легких, гриппозные вакцины.

Abstract. Abstract. In this work we described the specific features of the clinical course of pulmonary tuberculosis (PTB) in 166 patients with different clinical forms of PTB before and after vaccination against influenza (we used inactivated split and polymer-subunit vaccines).

The comparative analysis of efficacy indices in vaccinated and non-vaccinated (control) groups of patients was made. Consequently, we found out that vaccination against the flu with above-mentioned vaccines preparations carried out in patients with different clinical forms of PTB didn't influence clinical and roentgenologic evolution of TB process including biochemical and hematological characteristics of vaccinated persons suffering from respiratory organs tuberculosis. Over the period of follow-up all vaccinated persons didn't develop any complications, deterioration of specific (PTB) process wasn't observed as well.

Key words: tuberculosis mycobacteria, pulmonary tuberculosis, vaccines for influenza.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, тел. раб. 24-03-58. – Кучко И.В.

В течение многих лет активный туберкулез относили к противопоказаниям к вакцинации против гриппа, учитывая недостаточно изученные вопросы формирования иммунитета к вирусу гриппа, возможный риск возникновения поствакцинальных осложнений, ухудшения течения основного заболевания, прогрессирования специфического процесса у больных туберкулезом после вакцинации.

Изучение влияния вакцинации против гриппа на клиническое течение туберкулеза легких является важным аспектом обоснования иммунопрофилактики гриппа у данной категории пациентов [1, 2, 3, 4]. Анализ показателей эффективности лечения вакцинированных больных туберкулезом органов дыхания (сроков нормализации температуры тела, общего состояния, исчезновения симптомов интоксикации, сроков абациллирования, закрытия полостей распада в легочной ткани, сроков стационарного лечения), клиничко-

рентгенологической динамики туберкулезного процесса, биохимических, гематологических показателей вакцинированных больных туберкулезом органов дыхания является обоснованным доказательством безопасности применения инактивированных гриппозных сплит- и полимер-субъединичных вакцин у больных туберкулезом.

Цель исследования: оценка влияния гриппозных вакцин на клиническое течение туберкулеза органов дыхания.

Методы

Для вакцинации 166 пациентов различными клиническими формами туберкулеза легких применялись две группы инактивированных гриппозных вакцин: инактивированная расщепленная вакцина Флюарикс и полимер-субъединичная вакцина Гриппол. Все вакцинированные больные туберкулезом легких получали специфическую терапию, проводимую в соответствии с рекомендациями ВОЗ в зависимости от категории больных по методике краткосрочной контролируемой полихимиотерапии, а также с учетом индивидуальной переносимости и лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам.

Вакцинацию против гриппа проводили в предэпидемический период больным туберкулезом органов дыхания, которые находились на стационарном лечении в Витебском областном клиническом противотуберкулезном диспансере и Богушевской областной туберкулезной больнице в период с 2001 по 2004 г. в возрасте от 17 до 71 года. Первая группа (привитые инактивированной расщепленной вакциной Флюарикс) включала 62 пациента, вторая группа (вакцинированные инактивированной полимер-субъединичной вакциной Гриппол) включала 104 больных.

Анализируемые группы существенно не различались по полу и возрасту. Среди больных первой группы мужчин было $71,0 \pm 5,8\%$, женщин – $29,0 \pm 5,8\%$. Во второй группе больных мужчины составили $76,0 \pm 4,2\%$, женщины – $24,0 \pm 4,2\%$. Средний возраст больных в первой группе был равен $47,0 \pm 0,0$ лет, во второй – $50,98 \pm 0,02$ лет. По структуре клинических форм существенных

различий в анализируемых группах больных не выявлено. В обеих группах преобладали больные инфильтративным туберкулезом легких ($69,4 \pm 5,9\%$ в 1 группе и $76,9 \pm 4,2\%$ во 2 группе соответственно). Во второй группе достоверно чаще встречались работающие лица ($p < 0,05$). Удельный вес неработающих лиц среди больных первой группы составил $59,6 \pm 4,8\%$, а среди больных второй группы – $35,5 \pm 6,1\%$.

В обеих группах преобладали впервые выявленные процессы, которые отмечались у $75,8 \pm 5,5\%$ пациентов первой группы и у $57,7 \pm 4,9\%$ пациентов второй группы. Рецидивы туберкулезного процесса наблюдались соответственно у $25,0 \pm 4,3\%$ пациентов первой группы и у $17,7 \pm 4,9\%$ пациентов второй, хронические формы туберкулеза – в $6,5 \pm 3,2\%$ и $6,7 \pm 2,5\%$ случаях. Больные туберкулезом органов дыхания с перерывом в лечении более 2-х месяцев и неэффективно леченные больные встречались только во второй группе и составляли $10,6 \pm 3,0\%$.

В обеих группах преобладали лица с бактериовыделением ($62,90 \pm 6,18\%$ и $64,42 \pm 4,72\%$). При анализе массивности бактериовыделения достоверных различий между двумя анализируемыми группами не выявлено. У большинства пациентов обеих групп наблюдалось массивное бактериовыделение ($43,6 \pm 6,4\%$ и $49,04 \pm 4,9\%$ соответственно). Лекарственно-устойчивые штаммы туберкулеза встречались у $25,8 \pm 4,9\%$ пациентов первой и у $32,7 \pm 4,6\%$ пациентов второй групп. Деструктивные изменения в легких одинаково часто отмечались в обеих группах: у $62,9 \pm 6,18\%$ пациентов первой группы и у $74,04 \pm 4,32\%$ пациентов второй группы. У больных обеих групп помимо основного заболевания наблюдалась сопутствующая патология, отягощающая течение туберкулеза легких.

Во второй группе наиболее часто выявлялись неспецифические заболевания органов дыхания и хронический алкоголизм. Частота выявления болезней органов дыхания во второй группе составила $32,7 \pm 4,6\%$, что было достоверно выше по сравнению с первой группой ($12,9 \pm 4,3\%$, $p < 0,01$). Частота выявления хронического алкоголизма во второй группе больных отмечалась у

33,7±4,7% пациентов, что было достоверно выше по сравнению с первой группой (17,7±4,9%, $p<0,05$).

Достоверных различий в частоте выявления другой сопутствующей патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания печени, почек, сахарный диабет) между двумя анализируемыми группами не обнаружено. Однако при анализе осложнений специфического процесса установлено, что они достоверно чаще регистрировались также во второй группе – 30,8±4,6% и 4,8±2,8%, при $p<0,001$.

Наличие туберкулеза бронхов достоверно выше наблюдалось в первой группе (12,9±4,3%) по сравнению со второй (1,9±1,4%, $p<0,05$).

До вакцинации всем больным был проведен общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, цветной показатель, СОЭ, лейкоциты, лейкоцитарная формула), общий анализ мочи, биохимический анализ крови, выполнено рентгенологическое обследование (обзорная рентгенография или рентгенокомпьютерное исследование, томография) органов грудной клетки. Через 20 дней в процессе наблюдения за вакцинированными больными был проведен повторный общий анализ крови, общий анализ мочи, изучены показатели биохимического анализа крови (уровень глюкозы в крови, остаточного азота, мочевины, креатинина, общего билирубина, активность трансаминаз, протеинограмма, уровень сиаловой кислоты, гаптоглобина).

Всем вакцинированным был выполнен рентгенологический контроль через 1 месяц после вакцинации, изучена туберкулиновая чувствительность путем выборочной постановки пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л1 88 больным из числа вакцинированных и 42 лицам контрольной группы.

В течение 6 месяцев после вакцинации проводили учет заболеваемости гриппом и ОРЗ в основной и контрольной группе. Контрольную группу составили 42 больных различными клиническими формами туберкулеза легких, не вакцинированные гриппозными вакцинами.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении данных гематологического обследования, проведенного до и через 20 дней после вакцинации, изменений в общем анализе крови не отмечено. Среднее количество лейкоцитов после вакцинации составило $7,23 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$, что достоверно не отличалось от данного показателя до вакцинации ($7,57 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,05$). При анализе показателя СОЭ установлено, что данный показатель до вакцинации составил $21,18 \pm 1,35$ мм/ч, что было достоверно выше, чем после вакцинации ($17,39 \pm 1,07$ мм/ч, $p = 0,00001$). Количество эритроцитов после вакцинации было достоверно выше, чем до вакцинации, $4,22 \pm 0,03 \times 10^{12}/\text{л}$ и $4,16 \pm 0,03 \times 10^{12}/\text{л}$ соответственно, при $p = 0,019$.

Уровень гемоглобина также оказался достоверно выше после вакцинации ($133,89 \pm 1,05$ г/л и $136,52 \pm 0,93$ г/л соответственно, $p = 0,0014$). Достоверных различий при анализе других показателей гемограммы (цветного показателя крови, лейкоцитарной формулы) до и после вакцинации в основной и контрольной группе не установлено.

При анализе показателей общего анализа мочи до вакцинации протеинурия составила $0,025 \pm 0,012$, что достоверно не отличалось от данного показателя после вакцинации ($0,00036 \pm 0,00004$, $p > 0,05$). Наличие лейкоцитов в моче до вакцинации соответствовало уровню лейкоцитов после вакцинации ($2,67 \pm 0,29$ и $2,60 \pm 0,36$ соответственно, $p > 0,05$). Достоверных различий между другими показателями общего анализа мочи до и после вакцинации не обнаружено. Исследование показало, что у всех больных туберкулезом легких, находящихся на стационарном лечении, введение инактивированных гриппозных сплит- и полимер-субъединичных вакцин не приводило к заметному изменению протеинограммы. Разница между их показателями до и после введения вакцин, также как у лиц контрольной группы, либо не выявлялась, либо была статистически недостоверна. Лишь уровень общего белка оказался несколько выше после вакцинации ($72,73 \pm 0,65$ г/л и $74,35 \pm 0,55$ г/л, $p = 0,012$). Средний размер папулы

при постановке пробы Манту в основной группе до вакцинации составил $10,55 \pm 0,44$ мм, после вакцинации – $10,42 \pm 0,41$ мм. Достоверных различий между этими показателями не выявлено (таблица 1).

Таблица 1 - Клинико-лабораторные показатели до и после вакцинации у больных туберкулезом легких

Показатели	До вакцинации (M±m)	После вакцинации (M±m)	Сравнение ранговым тестом знаков
Лейкоциты, 10^9 /л	$7,57 \pm 0,19$	$7,23 \pm 0,16$	$p > 0,05$
Эритроциты, 10^{12} /л	$4,16 \pm 0,03$	$4,22 \pm 0,03^*$	$p = 0,019$
СОЭ, мм/ч	$21,18 \pm 1,35^*$	$17,39 \pm 1,07$	$p = 0,00001$
Гемоглобин, г/л	$133,89 \pm 1,05$	$136,52 \pm 0,93^*$	$p = 0,0014$
Протеинурия, г/л	$0,025 \pm 0,012$	$0,0004 \pm 0,00004$	$p > 0,05$
Общий белок, г/л	$72,73 \pm 0,65$	$74,35 \pm 0,55^*$	$p = 0,012$
Проба Манту, мм	$10,55 \pm 0,44$	$10,42 \pm 0,41$	$p > 0,05$

Примечание: * – достоверное отличие показателей до и после вакцинации ($p < 0,05$).

Также был проведен анализ сроков нормализации температуры тела, общего состояния, исчезновения симптомов интоксикации, сроков абациллирования, закрытия полостей распада, сроков стационарного лечения больных основной и контрольной группы. Анализ эффективности лечения показал, что сроки исчезновения симптомов интоксикации, а также сроки нормализации показателей гемограммы достоверно не отличались у пациентов основной и контрольной группы.

Так, сроки исчезновения симптомов интоксикации в основной группе составили $13,12 \pm 1,14$ дней, что достоверно не отличалось от сроков исчезновения интоксикации в контрольной группе ($14,48 \pm 2,45$ дней, $p > 0,05$). Сроки нормализации общего состояния составили в основной группе $10,60 \pm 0,86$ дней, в контрольной – $12,36 \pm 2,15$ дней, достоверных различий между данными показателями также не наблюдалось.

Сроки нормализации температуры тела оказались достоверно выше в контрольной группе ($14,27 \pm 2,58$ дней и $10,81 \pm 1,35$ дней соответственно, $p = 0,032$). Исчезновение симптомов интоксикации к концу первого месяца лечения у пациентов основной группы регистрировалось в 92,0% случаев, причем у большинства из них (89,13%) симптомы интоксикации не

определялись через 2 недели. Исчезновение симптомов интоксикации к концу второго месяца лечения наблюдалось в 8,0% случаев.

У больных контрольной группы купирование симптомов интоксикации в те же сроки наступило – у 92,6% и 7,4% больных. К концу стационарного этапа лечения интоксикационный синдром не определялся ни у одного из пациентов основной и контрольной группы. При рентгенологическом обследовании через 1 месяц после проведенной вакцинации ухудшения течения специфического процесса не наблюдалось.

Сроки закрытия полостей распада в основной группе составили $94,96 \pm 3,61$ дней, что достоверно не отличалось от данного показателя в контрольной группе ($89,08 \pm 7,86$ дней, $p > 0,05$). По данным рентгенологического исследования положительная рентгенологическая динамика в виде выраженной регрессии инфильтративно-пневмонических процессов, уменьшения размеров фокусов и закрытия полостей распада наблюдалась в основной группе через 2 месяца специфической полихимиотерапии у 2 (3,8%) пациентов, через 2-4 месяца – у 41 (78,9%) пациентов, свыше 4 месяцев – у 9 (17,3%) пациентов. Данные показатели у пациентов контрольной группы достоверно не отличались.

Процент закрытия полостей распада в основной группе был равен $47,41 \pm 4,67\%$, что также достоверно не отличалось от данного показателя в контрольной группе ($52,38 \pm 11,17\%$, $p > 0,05$). На фоне противотуберкулезной терапии к концу первого месяца лечения бактериовыделение прекратилось у 21 (27,6%) больного основной и у 7 (50%) контрольной группы. К концу второго месяца лечения было абациллировано 23 (30,3%) пациента основной и 5 (35,7%) пациентов контрольной группы.

К концу третьего месяца прекращение бактериовыделения наблюдалось у 26 (34,2%) больных основной и 2 (14,3%) больных контрольной группы. К концу четвертого месяца абациллирование наступило у 6 (7,9%) пациентов основной и 4 (22,2%) пациентов контрольной группы. К моменту окончания интенсивного стационарного этапа лечения процент абациллирования больных

туберкулезом легких составил $71,70 \pm 4,40\%$, что достоверно не отличалось от данного показателя в контрольной группе ($77,78 \pm 10,08\%$, $p > 0,05$). Таким образом, большинство вакцинированных больных туберкулезом легких было абациллировано через 2-3 месяца полихимиотерапии.

Средние сроки абациллирования, как и закрытия полостей распада, также достоверно не отличались в обеих группах. Так, сроки абациллирования в основной группе составили $65,66 \pm 4,34$ дней, в контрольной – $49,29 \pm 7,45$ дней ($p > 0,05$). Длительность стационарного лечения в основной группе составляла $96,72 \pm 3,49$ дней, что достоверно не отличалось по сравнению с контрольной – $88,64 \pm 5,58$ дней ($p > 0,05$).

Среди находившихся под наблюдением пациентов отмечены единичные случаи гриппа (1 случай в основной группе и 2 в контрольной). В целом, абациллирование и закрытие полостей распада констатировано у 55 (47,4%) больных основной и у 12 (63,2%) больных контрольной группы. Прогрессирование процесса отмечалось лишь у 1 (0,6%) пациента. Таким образом, у больных туберкулезом органов дыхания, вакцинированных против гриппа, прослеживалась положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса, а показатели эффективности проводимой специфической противотуберкулезной терапии у больных, вакцинированных инактивированными гриппозными вакцинами, в целом достоверно не отличались от данных показателей у пациентов контрольной группы ($p > 0,05$).

Заключение

В результате проведенных исследований сделаны выводы:

1. Вакцинация против гриппа больных различными клиническими формами туберкулеза легких гриппозными инактивированными сплит- и полимер-субъединичными вакцинами не оказывает влияния на клинико-рентгенологическую динамику туберкулезного процесса, биохимические и гематологические показатели вакцинированных больных туберкулезом органов дыхания. За период наблюдения у вакцинированных не отмечается ухудшения течения специфического процесса, отсутствуют изменения на рентгенограммах,

а также различия в интенсивности реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, как у привитых лиц, так и у лиц контрольной группы.

2. Показатели эффективности лечения вакцинированных больных туберкулезом органов дыхания (сроки нормализации температуры тела, общего состояния, исчезновения симптомов интоксикации, сроки абациллирования, закрытия полостей распада в легочной ткани, сроки стационарного лечения) в основной и контрольной группе достоверно не отличаются. Сроки абациллирования ($65,66 \pm 4,34$ дней и $49,29 \pm 7,45$ дней), сроки закрытия полостей распада ($94,96 \pm 3,61$ дней и $89,08 \pm 7,86$ дней), длительность стационарного лечения ($96,72 \pm 3,49$ дней и $88,64 \pm 5,58$ дней) достоверно не отличаются в основной и контрольной группе соответственно ($p > 0,05$). Процент абациллирования больных туберкулезом легких в основной группе составляет $71,7 \pm 4,4\%$, что достоверно не отличается от данного показателя в контрольной группе ($77,78 \pm 10,08\%$, $p > 0,05$). Большинство вакцинированных гриппозными вакцинами больных туберкулезом легких абациллируется через 2-3 месяца специфической полихимиотерапии, средние сроки закрытия полостей распада составляют 3-4 месяца.

Литература

1. Вакцинация детей с тяжелой соматической патологией / В. Ф. Учайкин [и др.] // Журн. микробиол. – 1999. – № 4. – С. 30-34.
2. Вакцинация против гриппа больных туберкулезом легких / М. П. Зыков [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1980. – № 9. – С. 3-6.
3. Вакцинация против гриппа больных туберкулезом легких в условиях противотуберкулезного диспансера / М. П. Зыков [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1983. – № 2. – С. 17-21.
4. Вакцинопрофилактика гриппа у пожилых людей / М. К. Ерофеева [и др.] // Актуальные проблемы эпидемиологического благополучия населения Северо-Западного региона: материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2000. – С. 279-280.