

Роль вакцинации против гриппа в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких

А.В. Чебыкина, М.П. Костинов

Роль вирусных инфекций в развитии обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

Ежегодно эпидемии гриппа охватывают до 10% всего населения планеты [5]. В настоящее время смертность от гриппа и его осложнений занимает 1-е или 2-е место (после пневмококковой инфекции) среди всех инфекционных заболеваний [3, 5].

Примерно 20% населения можно отнести к группам риска, характеризующимся более тяжелым течением инфекции, более частым развитием осложнений и смертельных исходов [9]. Среди взрослого населения наиболее высокому риску подвергаются пожилые лица, страдающие хронической патологией, в том числе ХОБЛ. К этому predisposing факторы: возрастные особенности иммунной системы (снижение количества и уменьшение активности Т-лимфоцитов), нарушение мукоцилиарного клиренса, курение, прием глюкокортикостероидов, активация условно-патогенной или присоединение патогенной бактериальной микрофлоры [4].

По данным литературы, основными причинами смерти пациентов с тяжелым течением гриппа являются осложнения со стороны бронхолегочной системы (пневмония, острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром – ОРДС), декомпенсация сопутствующей патологии и развитие полиорганной недостаточности [3].

Некоторые штаммы вируса гриппа, в частности А/Н1N1 и А/Н5N1, могут размножаться в нижних отделах дыхательных путей, повреждать ткань легкого, приводить к формированию фиброза и тем самым значительно усугублять имеющуюся у больного ХОБЛ дыхательную недостаточность [6].

При развитии вторичной пневмонии на фоне гриппа в числе лидирующих бактериальных агентов у больных ХОБЛ

выступают *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus* [5]. У больных пневмонией, вызванной *S. aureus*, нередко развивается абсцедирование и прогноз крайне плохой – летальность достигает 70%, что подчеркивает синергические эффекты вирусных и бактериальных патогенных микроорганизмов в повреждении легкого [1].

При тяжелом течении пневмонии к развитию ОРДС может приводить как “прямое” повреждение легких вследствие обширного воспалительного процесса в легочной ткани, так и “непрямое” повреждение вследствие системной воспалительной реакции организма на инфекцию [1].

Усиление воспалительного процесса в нижних отделах дыхательных путей у больных ХОБЛ проявляется повышением гиперреактивности бронхов. В период острых респираторных инфекций (ОРИ) у пациентов возрастает потребность в увеличении дозы и кратности применения бронхолитиков и глюкокортикостероидов. Имеются сообщения, что при гриппе отмечается более выраженное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁), чем при других ОРИ [26].

Снижение частоты и тяжести обострений – главная цель лечения ХОБЛ, установленная экспертами GOLD [19]. В исследовании ECLIPSE (наблюдательное многоцентровое трехлетнее исследование с участием 2138 больных ХОБЛ) продемонстрировано, что по мере нарастания тяжести ХОБЛ обострения становятся более частыми и более тяжелыми. Согласно результатам исследования, единственным и наилучшим предиктором обострений на всех стадиях ХОБЛ является наличие в анамнезе обострений за предшествующий год [22].

Некоторые больные ХОБЛ предрасположены к частым обострениям, в том числе к инфекционно обусловленным [17]. Кашель и мокрота – критерии повышенного риска обострения. У больных с хроническим кашлем и мокротой число обострений более чем в 2 раза выше, чем у пациентов без этих симптомов, отмечается более быстрое снижение функции легких и более высокая смертность [15, 23]. Обострения сочетаются с повышением активности воспаления, которое удлиняет срок восстановления [26]. У пациентов с частыми обострениями основного заболевания хуже качество жизни, быстрее снижается легочная функция и

Анна Владимировна Чебыкина – канд. мед. наук, врач-пульмонолог Кировской областной клинической больницы.

Михаил Петрович Костинов – профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва.

выше смертность, чем у пациентов с менее частыми обострениями [16, 20].

Кашель у больного ХОБЛ обусловлен нарушением мукоцилиарного клиренса в результате повышения вязкости бронхиального секрета. Вирус гриппа приводит к снижению функциональной активности мерцательного эпителия с последующей атрофией реснитчатого эпителия и “параличом” ресничек, что создает условия для присоединения бактериальной инфекции и продвижения инфекционных возбудителей в нижние отделы респираторного тракта [2].

В неоднократно проводившихся исследованиях по изучению функционирования иммунной системы у больных ХОБЛ было выявлено уменьшение количества Т-супрессоров (CD8⁺), абсолютного количества Т-хелперов (CD4⁺), а также CD19⁺-клеток; выраженное снижение фагоцитарной активности клеток, продукции интерферона, уровней иммуноглобулина А (IgA) и IgG. Отмечено снижение числа макрофагов и увеличение числа нейтрофилов в бронхиальном содержимом [13]. Усугубляя иммунологические нарушения, заболевание гриппом приводит к обострению и прогрессированию ХОБЛ, снижению эффективности проводимой терапии, развитию осложнений как самого заболевания, так и лечения [7].

Целесообразность проведения вакцинации больных ХОБЛ

В большинстве международных исследований, посвященных вопросам вакцинации против вирусных и бактериальных инфекций у больных ХОБЛ, была подтверждена целесообразность ее проведения. Так, в докладе GOLD 2011 г. всем пациентам с ХОБЛ рекомендована ежегодная вакцинация против гриппа, что на 50% снижает частоту обострений и смертности в данной группе риска (уровень доказательности А). Кроме того, больным ХОБЛ старше 65 лет либо моложе 65 лет, но имеющим показатели ОФВ₁ ниже 40%, должна быть рекомендована вакцинация против пневмококковой инфекции (уровень доказательности В). В то же время отмечено, что даже моновакцинация против гриппа способна снизить риск смертности от всех причин у больных ХОБЛ (уровень доказательности В) [19].

Однако на сегодняшний день не удается достичь такого охвата вакцинацией ни в одной стране. В России в сезоне 2011–2012 годов вакцинировано против гриппа лишь 26% населения (с учетом детей). Реальные показатели вакцинации у пациентов, страдающих ХОБЛ, несмотря на международные рекомендации, также остаются низкими и, по нашим данным, не превышают 50%.

Согласно международным рекомендациям, вакцинацию против гриппа у больных ХОБЛ следует проводить с использованием сплит-вакцин и субъединичных вакцин [9]. Сплит-вакцины содержат поверхностные антигены вируса гриппа гемагглютинин и нейраминидазу, белок матрикса и остатки генетического материала. Субъединичные вакцины содержат только гемагглютинин и нейраминидазу, наиболее важные для иммунного ответа; против них

синтезируются IgG и IgA, осуществляющие гуморальную защиту от гриппа. Антитела способны блокировать прикрепление вируса к клетке, мешая его проникновению внутрь клетки, агглютинировать вирусные частицы, выступать в качестве опсоинов, способствуя фагоцитозу вирусных частиц, активировать систему комплемента [18].

При решении вопроса о целесообразности проведения вакцинации необходимо помнить, что риск серьезных побочных эффектов намного меньше риска, возникающего после заражения гриппом. Материалы клинических исследований после реализации 45 млн. доз вакцин против гриппа свидетельствуют о крайне низкой частоте серьезных побочных эффектов [25]. В большинстве случаев реакции на вакцину против гриппа протекают в легкой форме и быстро проходят [10]. При вакцинации больных ХОБЛ отечественной субъединичной вакциной против гриппа мы не наблюдали местных реакций, среди системных реакций выявлен один случай слезотечения в 1-е сутки после вакцинации. В литературе описана подобная реакция на введение живых противогриппозных вакцин и субъединичных вакцин у детей [8]. Ни у одного вакцинированного не было зафиксировано тяжелых поствакцинальных реакций и осложнений [12].

Клиническая эффективность противогриппозной вакцинации больных ХОБЛ

Клинический эффект вакцинации против гриппа у больных ХОБЛ выражается в уменьшении частоты обострений и госпитализаций, случаев пневмонии и смертельных исходов, связанных с основным заболеванием. Так, в анализе 6 исследований выявлено, что вакцинация больных ХОБЛ привела к значительному сокращению у них общего количества обострений по сравнению с показателем группы плацебо [27]. Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что вакцинация сопровождается уменьшением числа госпитализаций [24]. Полученные нами результаты также указывают на уменьшение количества инфекционно обусловленных обострений ХОБЛ. После вакцинации против гриппа у больных ХОБЛ выявлено снижение частоты ОРИ в 1,4 раза, частоты обострений ХОБЛ – в 2 раза, частоты госпитализаций – в 2,5 раза ($p < 0,05$) [12].

В связи с тем, что вирусы гриппа могут выступать в качестве первичных триггеров обострения, способствуя развитию бактериальной суперинфекции, практическую значимость имеет тот факт, что в течение года после противогриппозной вакцинации наблюдалось снижение числа курсов антибактериальной терапии в 3,6 раза в сравнении с показателем в течение года до вакцинации [12].

В литературе имеются сообщения, что положительная динамика клинической картины у больных ХОБЛ коррелировала с функциональными показателями, в частности с увеличением ОФВ₁. Это обусловлено уменьшением индуцированного инфекцией хронического воспалительного

процесса в бронхах после вакцинации [11]. Полученные нами данные о положительном влиянии иммунизации на показатели спирометрии согласуются с результатами других исследователей: у больных ХОБЛ не отмечено снижения скоростных показателей в течение года после вакцинации против гриппа, выявлено достоверное увеличение жизненной емкости легких – с $50,2 \pm 2,7$ до $60,1 \pm 2,7\%$.

В исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ (более 3 обострений в течение года) уровни воспалительных маркеров (в частности, интерлейкина-8 (ИЛ-8) и ИЛ-6) в фазу ремиссии были более высокими, чем у пациентов с ≤ 2 обострениями, что ухудшает прогноз течения заболевания [14]. У пациентов с обострением ХОБЛ наблюдались достоверно более высокие концентрации фактора роста эндотелия, ИЛ-6 и С-реактивного белка, а также содержания нейтрофилов в периферической крови [29]. В то же время малоизученным остается влияние вакцинопрофилактики гриппа на маркеры системного воспаления. По результатам наших исследований, у вакцинированных против гриппа больных ХОБЛ на фоне уменьшения частоты и длительности обострений основного заболевания достоверно снижались уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 сыворотки крови.

Обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что вакцинация против гриппа положительно влияет на течение ХОБЛ, в частности способствует снижению частоты обострений основного заболевания. Полученные данные нашли свое отражение в рекомендациях GOLD, однако в настоящее время охват вакцинацией против гриппа в указанной группе риска недостаточен.

Актуальность темы подчеркивается тем, что использование альтернативных методов профилактики обострений на сегодняшний день ограничено. Во-первых, это связано с ростом резистентности к имеющимся противовирусным препаратам. По данным исследований, среди вирусов гриппа A/H1N1 количество ремантадинустойчивых штаммов составило 42%, среди A/H3N2 – 90%; отмечено увеличение числа штаммов вирусов гриппа A/H1N1, устойчивых к осельтамивиру [28]. Во-вторых, спектр эффективных против гриппа противовирусных препаратов ограничен, а некоторые препараты (в частности, занамивир) следует с осторожностью назначать больным с бронхиальной обструкцией, поскольку они провоцируют бронхоспазм [21]. В-третьих, ни один из альтернативных способов не обеспечивает специфической защиты против гриппозной инфекции. Для эффективной защиты уже на момент вирусной атаки необходимо наличие высокой концентрации за-

щитных антител, что способна обеспечить только вакцинация. Таким образом, на текущий период химиопрофилактика гриппа рекомендована только в том случае, когда вакцинация по каким-либо причинам невозможна.

Результаты проведенных исследований, в том числе тех, в которых изучались отечественные вакцины, свидетельствуют о том, что вакцинация против гриппа является безопасным и эффективным методом профилактики ОРИ и уменьшает частоту, тяжесть и длительность обострений ХОБЛ. При оценке функционального статуса не было выявлено признаков прогрессирования бронхиальной обструкции у пациентов в течение года после вакцинации, а снижение уровня маркеров системного воспаления указывает не только на профилактическое, но и на терапевтическое влияние вакцины на течение ХОБЛ.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. № 4(39). С. 2.
2. Балкарова Е.О., Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 1998. Т. 6. № 17. С. 1092.
3. Бектимиров Т.А. // Леч. врач. 2005. № 9. С. 44.
4. Дидковский Н.А. и др. // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 22. С. 1583.
5. Зверков И.В. и др. // Леч. врач. 2008. № 9. С. 68.
6. Костинов М.П., Лавров В.Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. М., 2010.
7. Латышева Т.В., Медуницына Е.Н. // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15. № 7. С. 601.
8. Лусс Л.В. // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15. № 5. С. 407.
9. Маркова Т.П. // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12. № 21. С. 1183.
10. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 22. С. 1507.
11. Степанищева Л.А. // Вестн. СамГУ. Биология. 2004. 2-й спец. вып. С. 187.
12. Чебыкина А.В. и др. // Эпидемиол. и вакцинопрофилактик. 2010. № 6. С. 50.
13. Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 2008. № 5. С. 246.
14. Bhowmik A. et al. // Thorax. 2000. V. 55. P. 114.
15. Burgel P.R. et al. // Chest. 2009. V. 135. P. 975.
16. Decramer M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 181. P. A1526.
17. Donaldson G.C. et al. // Thorax. 2006. V. 61. P. 164.
18. Ekberg-Aronsson M. et al. // Respir. Res. 2005. V. 6. P. 98.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 // <http://www.goldcopd.org/>
20. Guerra S. et al. // Thorax. 2009. V. 64. P. 894.
21. Harper S.A. et al. // Clin. Infect. Dis. 2009. V. 8. P. 1003.
22. Hurst J.R. // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363. P. 1128.
23. Kim V. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 189. P. 1533.
24. Nichol K., Treanor J.J. // J. Infect. Dis. 2006. V. 2. P. 111.
25. Palache A.M. // Eur. J. Clin. Res. 1992. V. 3. P. 117.
26. Perera W. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. P. 527.
27. Poole P.J. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. № 1. CD002733.
28. Sheu T. et al. // J. Infect. Dis. 2011. V. 1. P. 13.
29. Valipour A. et al. // Clin. Sci. (Lond.). 2008. V. 115. P. 225.