

УДК 616.921.5

DOI 10.52246/1606-8157_2022_27_1_47

ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И. А. Лазарева,

С. Н. Орлова^{1*}, доктор медицинских наук,

О. В. Дудник, кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Изучены заболеваемость, смертность и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции у пациентов, вакцинированных и не вакцинированных от гриппа. Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцинация от гриппа является фактором, снижающим смертность, тяжесть течения и количество осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, вакцинация против гриппа.

* Ответственный за переписку (corresponding author): orloff3.dok@mail.ru

Появление новой инфекции, ассоциированной с COVID-19, поставило перед организаторами здравоохранения задачи, связанные с обеспечением быстрой диагностики данного заболевания, своевременным оказанием медицинской помощи пациентам, проведением противоэпидемических мероприятий. В настоящее время продолжается разработка новых средств лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции (НКВИ) [1].

Защита от гриппа имеет большое значение в период пандемии НКВИ во время сохранения риска инфицирования COVID-19 [2]. Установлено, что микст-инфицирование гриппом и COVID-19 сопровождается более тяжелым течением заболевания, увеличивает потребность в реанимационных мероприятиях, повышает вероятность летального исхода и развития осложнений [3]. Одновременно было показано, что выполненная в период пандемического распространения НКВИ вакцинация против гриппа не увеличивала риск заражения коронавирусом или другими респираторными вирусами, не являющимися гриппом [4].

Вакцина против гриппа может применяться одновременно с вакцинами против коклюша, дифтерии, столбняка, хорошо сочетается с вакцина-

цией против краснухи, кори, эпидемического паротита, полиомиелита при их введении в разные участки тела различными шприцами [5].

Кроме того, осенью 2021 года появились результаты исследований возможности одновременной вакцинации от гриппа и от COVID-19. Проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование безопасности и иммуногенности одновременного введения вакцин против COVID-19 (ChAdOx1 или BNT162b2) и против сезонного гриппа у взрослых [6]. В исследование были включены 679 человек (возраст – от 31 до 72 лет), которым была введена первая доза вакцины от COVID-19 (препараты фирм Pfizer и AstraZeneca). При повторном визите по поводу введения второй дозы против НКВИ 340 обследуемых основной группы дополнительно прошли вакцинацию от гриппозной инфекции, а 339 человек группы контроля получили плацебо. Три недели спустя лицам группы контроля также была выполнена вакцинация против гриппа (основная группа получила плацебо). За испытываемыми наблюдали в течение шести недель.

Полученные данные свидетельствовали о сопоставимой доле побочных и нежелательных реакций, возникших в результате вакцинации обеих групп: 85,2 % в основной группе, получив-

шей одновременно вакцины от НКВИ и гриппа, и 81,7 % – в группе контроля. Системные побочные эффекты зарегистрировали у 77 % испытуемых основной группы и у 74,5 % – в группе контроля. Большинство пациентов сообщали об усталости и боли в месте инъекции [6]. Титры антител IgG к SARS-CoV-2 и вирусу гриппа через 21 день после окончания цикла вакцинации в группах статистически не отличались. На основании полученных результатов сделан вывод, что одновременная вакцинация от SARS-CoV-2 и гриппа не несет в себе дополнительных рисков для вакцинирующихся, безопасна для здоровья и в то же время позволяет эффективно вырабатывать защиту сразу против двух инфекций [6].

Вслед за Всемирной организацией здравоохранения Минздрав Российской Федерации в октябре 2021 г. разрешил одновременную вакцинацию населения от COVID-19 и гриппа; соответствующие изменения внесены в инструкцию по медицинскому применению вакцины «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V»). В проведенных доклинических исследованиях показано отсутствие снижения иммуногенности как вакцины «Спутник V», так и вакцины против гриппа при их одновременном введении [7].

В настоящее время получены данные о снижении заболеваемости НКВИ у людей, вакцинированных от гриппа [8–11]. Также авторы отмечают наличие обратной корреляции между вакцинацией от гриппа и серьезными осложнениями и смертью, связанными с COVID-19 [12–15].

В ходе ретроспективного когортного исследования, включавшего пациентов как привитых, так и не привитых от гриппа в течение последнего года, было проведено тестирование на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 на слизистых оболочках верхних дыхательных путей (Медицинский центр Мичиганского университета, 2020, более 27 тыс. пациентов). Положительными оказались всего 1218 тестов (4,5 % от общего числа). Среди пациентов, не вакцинированных от гриппа, заболели COVID-19 почти 5 %, среди вакцинированных – 4 % ($p < 0,05$), что позволило сделать вывод о взаимосвязи факта вакцинации от гриппа с более низкой заболеваемостью НКВИ [9].

Этот вывод подтверждается результатами других исследований. В 2020 году проведено пилотное рандомизированное контролируемое исследование медицинского персонала в период первой

волны пандемии НКВИ [11], которое показало более низкую заболеваемость COVID-19 среди сотрудников, своевременно вакцинированных против гриппозной инфекции, по сравнению с невакцинированными (соответственно 2,1 и 3,3 %). Риск развития заболевания НКВИ у привитых против гриппа был на 47 % ниже, чем у непривитых. Во время второй волны пандемии эти цифры составили 2,0 и 3,9 % (то есть на 50 % ниже).

Кроме того, в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Великобритании, было показано, что вакцинированные от гриппа пациенты, заразившиеся коронавирусом, реже нуждались в госпитализации и искусственной вентиляции лёгких [15].

Анализ данных свыше 70 миллионов пациентов со всего мира свидетельствует о том, что ежегодная прививка от гриппа способна снижать риск развития инсульта, сепсиса, а также тромбоза вен у пациентов с НКВИ, а также число обращений за неотложной помощью и госпитализаций в отделение интенсивной терапии [10]. У пациентов, которые не сделали прививку, риск развития сепсиса повышался до 45 %, инсульта – до 58 %, тромбоза вен – до 40 % [14].

В результате ретроспективного когортного исследования (Италия, 21 пациент) определено влияние четырёхвалентной клеточной вакцины от гриппа на исход COVID-19: обнаружена отрицательная корреляция ($r = -0,5874$) между уровнем противогриппозной вакцинации и уменьшением смертности от НКВИ [13]. В исследовании, проведенном в Бразилии в 2021 году, также было подтверждено, что вакцинация инактивированной трехвалентной вакциной против гриппа связана с более низкой смертностью среди пациентов с COVID-19 [16, 17].

Несмотря на накапливающиеся данные, механизмы защитного эффекта противогриппозной вакцинации на заболеваемость и течение НКВИ изучены недостаточно. Наиболее вероятным представляется эффект тренировки иммунитета [10, 11]. Так, после вакцинации против гриппа регистрируется изменение профиля транскрипции в лимфоидных и миелоидных клетках, в частности в моноцитах CD14+ – клетках врожденного иммунитета [8]. После введения противогриппозной вакцины в моноцитах экспрессируются гены, необходимые для иммунной защиты от COVID-19. Всего были обнаружены изменения в регуляции

136 генов, которые запускают адаптивный иммунный ответ. Максимальный эффект усиления врожденного иммунитета отмечен через шесть недель после вакцинации [11].

Также выдвигаются предположения, что антитела против разных вирусов могут давать перекрестную защитную реакцию между различными вирусами (кросс-протекцию) [18]. Кроме того, отмечается возможная роль стимуляции вакциной против гриппа неспецифического иммунитета на уровне Т-лимфоцитов, что, по мнению исследователей, приводит к формированию защиты от НКВИ за счет синтеза интерферонов активированными Т-лимфоцитами [9].

В то же время в поствакцинальном периоде было отмечено снижение активности почти 370 воспалительных белков, в том числе многих цитокинов, ответственных за «цитокиновый» шторм [16, 17], что может иметь отношение к уменьшению выраженности гипервоспалительного ответа иммунной системы при тяжелом и критическом течении НКВИ и уменьшению вероятности тяжелого течения НКВИ.

Ряд исследователей обращает внимание на такой фактор, как психологические особенности

тех, кто проходит вакцинацию перед сезоном гриппа. Учёные считают, что это ответственные люди, которые больше заботятся о своём здоровье. То есть и меры неспецифической профилактики заражения COVID-19 они соблюдают более осознанно, а значит, имеют меньший риск заражения. Эти люди раньше обращаются за медицинской помощью и лучше выполняют предписания медиков, что снижает вероятность тяжелого течения, развития осложнений и летального исхода от НКВИ [8, 12, 13, 19].

Таким образом, на данный момент имеются определенные данные о том, что вакцинация от гриппа является фактором, снижающим смертность, тяжесть течения и количество осложнений НКВИ [12–15]. Следует отметить, что сведения об эффективности и безопасности одновременной вакцинации от гриппа и НКВИ получены, как правило, в рандомизированных и контролируемых исследованиях, однако в ряде случаев небольших по количеству участников исследованиях, а также в ретроспективных когортных трайлах. Следовательно, вопрос о влиянии предшествующей вакцинации от гриппа на тяжесть течения НКВИ требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.
2. Шлемская В.В., Хатеев А.В., Просин В.И., Суранова Т.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: краткая характеристика и меры по противодействию ее распространению в Российской Федерации. Медицина катастроф. 2021;1:57-61.
3. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Актуальность профилактики гриппа и пневмококковой инфекции в период продолжающейся пандемии COVID-19. Consilium Medicum. 2021;3.
4. Skowronski DM, Zou M, Clarke Q, Chambers C et al. Influenza Vaccine Does Not Increase the Risk of Coronavirus or Other Noninfluenza Respiratory Viruses: Retrospective Analysis From Canada, 2010–2011 to 2016–2017. Clinical Infectious Diseases. 2020;71:2285–2288.
5. Пономарева Д.М. Сезонная вакцинация против гриппа в России и США. FORCIPE. 2019;10.
6. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, Carson-Stevens A. The Safety and Immunogenicity of Concomitant Administration of COVID-19 Vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with Seasonal Influenza Vaccines in Adults: A Phase IV, Multicentre Randomised Controlled Trial with Blinding (ComFluCOV). The Lancet; 2021. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3931758> (дата обращения: 02.04.2022).
7. Харченко Е.П. Вакцины против COVID-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021;1.
8. Belingheri M, Paladino ME, Latocca R, Vito GD, Riva MA. Association between seasonal flu vaccination and COVID-19 among healthcare workers. Occup Med. 2020;70:665–671.
9. Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Show MA. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. American Journal of Infection Control. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.02.012> (дата обращения: 29.03.2022).
10. Martínez-Baz I, Trobajo-Sanmartín C, Arregui I. et al. Influenza vaccination and risk of SARS-CoV-2 infection in a cohort of health workers. Vaccines. 2020;8(4):1-7.

11. Debisarun PA, Struycken P, Domínguez-Andrés J, View ORCID Profile. The effect of influenza vaccination on trained immunity: impact on COVID-19: a pilot randomized controlled trial. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212498>
12. Huang K, Lin Shu-Wen, Sheng Wang-Huei, Wang Chi-Chuan. Influenza vaccination and the risk of COVID-19 infection and severe illness in older adults in the United States: a pilot randomized controlled trial. 2021.
13. Marín-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *Journal of medical virology*. 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26120>.
14. Salem ML, El-Hennawy D. The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020.
15. Wilcox CR, Islam N, Dambha-Miller H. Association between influenza vaccination and hospitalisation or all-cause mortality in people with COVID-19: A retrospective cohort study // *BMJ Open Respir*. 2021;8:423-433.
16. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grisi S, Ferrer AP. Inactivated trivalent influenza vaccine is associated with lower mortality among Covid-19 patients in Brazil. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2021.
17. Kumar B, Aleem S, Saleh H, Petts J, Ballas ZK. A Personalized Diagnostic and Treatment Approach for Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Journal of Петров С.В.*
18. Цыбалова Л.М., Степанова Л.А., Шуклина М.А. Ковалёва А.А., Потапчук М.В., Шалджян А.А., Забродская Я.А., Егоров В.В. Кросс-протективные свойства противогриппозной вакцины на основе рекомбинантного белка НВс4М2е. *Вопросы вирусологии*. 2018;2:68-76.
19. Цыганков П.В., Альникин А.Б., Кваше И.В., Шлык С.В., Харсеева Г.Г., Рябцева О.А., Тарабанова И.В. Частота выявления положительных маркеров COVID-19 у лиц с различным прививочным анамнезом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(3):4-7. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-4-7>.

VACCINATION AGAINST INFLUENZA AND ITS INFLUENCE ON MORBIDITY, MORTALITY AND SEVERITY OF THE COURSE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION

I. A. Lazareva, S. N. Orlova, O. V. Dudnik

ABSTRACT The authors studied morbidity, mortality and severity of the course of new coronavirus infection in patients vaccinated and unvaccinated from influenza. The obtained data testified to the fact that vaccination from influenza was proved to be the factor which decreased mortality, severity of the course of the disease and quantity of COVID-19 complications; it required further study.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, vaccination against influenza.