

Вплив вакцинації проти грипу на частоту інфікування та тяжкість перебігу COVID-19

Концепція тренованого імунітету, яка полягає у посиленій опірності вродженої імунної системи у відповідь на повторне надходження того самого або іншого (перехресна реакція) збудника, була відома ще задовго до початку пандемії, зумовленої SARS-CoV-2. У цьому напрямі вивчали плейотропні ефекти деяких вакцин та, зокрема, їх здатність зменшувати частоту виникнення респіраторних вірусних інфекцій. Однак нового резонансу феномен тренованого імунітету набув із початком пандемії COVID-19, особливо враховуючи факт відсутності специфічного лікування та профілактики захворювання.

Як прийнято вважати, щеплення активують адаптивну імунну відповідь через Т-хелперні клітини із формуванням клітинного (макрофаги, NK-клітини) та гуморального (опосередкованого антитілами) імунітету на повторний вплив подібного антигену. Проте результати нещодавніх епідеміологічних досліджень показали, що крім специфічного для кожного окремого інфекційного захворювання ефекту вакцини чинять неспецифічний вплив на здатність імунної системи протистояти й іншим патогенам (C.S. Benn et al., 2013). Зокрема, було продемонстровано, що окремі живі атенуовані вакцини, такі як бацила Кальметта – Герена (БЦЖ), а також грибові структури, наприклад бета-глюкани та ліпополісахариди, можуть стійко посилювати протимікробну функцію шляхом епігенетичного репрограмування мієломоніцитарних клітин, моноцитів, макрофагів та нейтрофілів і підвищувати тонус вродженого імунітету (A. Mantovani, M.G. Netea, 2020). Таке тренування може відбуватися на рівні гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку або зрілих макрофагів. Викликаючи триметилювання та ацетилювання певних амінокислот у складі гістонів (H3K27me3, H3K27ac) клітин-попередників у кістковому мозку, індуктори тренованого імунітету забезпечують тривале поповнення популяції ефektorів вродженого імунітету з високим функціональним потенціалом (O.B. Kaluzhin et al., 2020). Навчені/треновані мієлоїдні клітини демонструють підвищену здатність

до знищення патогенних мікроорганізмів та збільшення продукції цитокінів, хемокинів і молекул розпізнавання патерну. Більше того, вони мають кращу здатність ініціювати адаптивні імунні реакції (рис. 1; A. Mantovani, M.G. Netea, 2020).

На початку пандемії COVID-19 було помічено, що люди різних вікових груп мають різну схильність до розвитку цього захворювання та його ускладнень. Зокрема, порівняно з дорослими та особами літнього віку, у дітей відзначається нижчий рівень інфікування SARS-CoV-2, а ускладнення у них розвивалися рідше. Хоча механізм відмінностей у тяжкості перебігу та сприйнятливості до інфекції досі залишається незрозумілим, одним із можливих пояснень може бути різниця в імунному статусі, яка визначається анамнезом недавніх інфекцій та/або щеплень (M.L. Salem, D. El-Hennawy, 2020). Так, наприклад, результати нещодавнього дослідження свідчать про наявність перехресної реактивності імунітету між грипом та COVID-19. Це підтверджує гіпотезу про те, що набутий імунітет проти грипу може (принаймні, частково) зміцнити імунітет проти SARS-CoV-2 (J. Zheng, S.I. Perlman, 2018).

Взаємозв'язок вакцинації проти грипу із частотою розвитку і тяжкістю перебігу COVID-19 досліджувала група вчених Мічиганського університету (США). Вони провели ретроспективне когортне дослідження та проаналізували дані понад 4,5 млн електронних медичних карт пацієнтів із бази Мічиганської системи

охорони здоров'я. У результаті пошуку відібрано й оцінено медичні карти 27 201 пацієнта, яким до 15 липня 2020 р. було проведено лабораторне тестування на виявлення COVID-19. Позитивний результат тесту на COVID-19 зафіксовано у 1218 (4,5%) осіб, а негативний — у 25 983. Встановлено, що пацієнти, які впродовж попереднього сезону грипу отримали протигрипозну вакцину, а таких було 12 997 (47,8%) осіб, мали меншу ймовірність отримати позитивний результат тесту на COVID-19, ніж пацієнти, яким імунізація проти грипу не проводилася (відношення шансів — ВШ — 0,82; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,73-0,92; $P < 0,001$). Так, у вакцинованих проти грипу осіб частота виявлення COVID-19 склала 4% (525 осіб), а серед невакцинованих — 4,9% (693 осіб). Окрім цього, пацієнти, які були вакциновані проти грипу, частіше обстежувалися на наявність інших респіраторних збудників (16,70 проти 14,33%; $P < 0,001$), проте достовірних даних щодо взаємозв'язку між щепленнями проти грипу та частотою отримання позитивних результатів тестування на респіраторні збудники та власне грип не виявлено (4,24 проти 5,40%; $P = 0,08$ для всіх патогенних мікроорганізмів і 0,92 проти 1,27% для грипу; $P = 0,27$).

Зіставні результати отримані і при оцінюванні пацієнтів із позитивними результатами тесту на COVID-19. Так, у цій групі хворих також частіше проводилося тестування на наявність інших респіраторних інфекцій (57,14 проти 13,52%; $P < 0,001$). При цьому жоден пацієнт із підтвердженим SARS-CoV-2 не отримав позитивного результату тесту на грип, а більшість підтверджених випадків інфікування іншими респіраторними збудниками була зафіксована у пацієнтів із непідтвердженим COVID-19 (5,57 проти 0,68%; $P < 0,001$).

Було встановлено, що попередньо вакциновані проти грипу пацієнти із COVID-19 рідше потребували госпіталізації (ВШ 0,58; 95% ДІ 0,46-0,73; $P < 0,001$), штучної вентиляції легень (ВШ 0,45; 95% ДІ 0,27-0,78; $P = 0,004$) та менше часу перебували у лікарні (відносний ризик 0,76; 95% ДІ 0,65-0,89; $P < 0,001$), проте різниці у смертності хворих між групами не виявлено (рис. 2). У цьому дослідженні зв'язку між терміном проведення вакцинації проти грипу та клінічними наслідками COVID-19 не відзначено. Проте варто зауважити, що менші шанси отримати позитивний результат тесту на SARS-CoV-2 мали пацієнти, у яких від моменту щеплення проти грипу минуло більше часу ($P < 0,001$; A. Conlon et al., 2021). Однак у дослідженні італійських вчених протективний ефект вакцинації проти грипу спостерігався лише у хворих, яким вона проводилася безпосередньо перед спалахом SARS-CoV-2 (P. Ragni et al., 2020).

Крім отриманих даних, цікавим фактором, що потрібно врахувати, є вплив так званого ефекту здорового користувача (healthy user effect), згідно з яким пацієнти, які вакцинуються проти грипу, є тією популяцією, що зазвичай дотримується й інших профілактичних заходів з метою запобігання тому чи іншому захворюванню. Зокрема, й у цьому дослідженні щеплення проти грипу частіше робили пацієнти, які належали до групи ризику, — особи старшого віку (48,4 проти 46,1 року; $P < 0,001$), частіше жіночої статі (61%) та з високою частотою хронічних захворювань (16,4 проти 13,4%; $P < 0,001$). Як відомо, для цієї категорії пацієнтів грип становить найбільшу небезпеку й асоціюється з підвищеним ризиком розвитку міокардиту, розшарування аорти, інфаркту міокарда, інсульту та смерті в осіб із серцево-судинними захворюваннями. Тому введення вакцини проти грипу зменшує ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій у цій популяції. Водночас клінічні характеристики хворих із позитивним тестом на COVID-19 були зіставними, зокрема серед них також переважали пацієнти старшого віку (середній вік — 50,7 року) з коморбідністю, тобто такі, які мають ризик тяжкого перебігу COVID-19 та підвищений ризик серцево-судинних ускладнень (A. Conlon et al., 2021). Отже, крім потенційного протективного ефекту проти COVID-19, вакцинація проти грипу знижує ризик розвитку його тяжких ускладнень у пацієнтів старшої вікової групи з коморбідністю.

На підтримку концепції тренованого імунітету свідчать і дослідження вчених із Нідерландів, які продемонстрували, що COVID-19 рідше діагностували у співробітників голландських лікарень, яким було виконано щеплення проти грипу взимку 2019/2020 р. (ВШ 0,61; 95% ДІ 0,4585-0,8195; $P = 0,001$). Негативна кореляція ($r = -0,5874$; $n = 21$; $P = 0,0051$) між вакцинацією проти грипу та смертністю в осіб літнього віку також спостерігалася і в дослідженнях італійських вчених. Вони припускали, що чим більша частка населення охоплена вакцинацією проти грипу, тим нижчою буде частота госпіталізації та смертності від COVID-19 (D. Marin-Hernandez et al., 2020; M. Amato et al., 2020).

Звичайно, для повного розуміння потенційної ролі тренованого імунітету у профілактиці розвитку та тяжкого перебігу COVID-19 необхідні додаткові дослідження. Проте навіть якщо прямий зв'язок між профілактикою COVID-19 та імунізацією проти грипу виявиться мінімальним, враховуючи загальне зменшення кількості пацієнтів, які звертаються по допомогу із респіраторними симптомами та потребують виключення COVID-19, а також осіб, які госпіталізуються з приводу ускладнень грипу, вакцинація у будь-якому випадку збереже ресурси системи охорони здоров'я для хворих на COVID-19.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

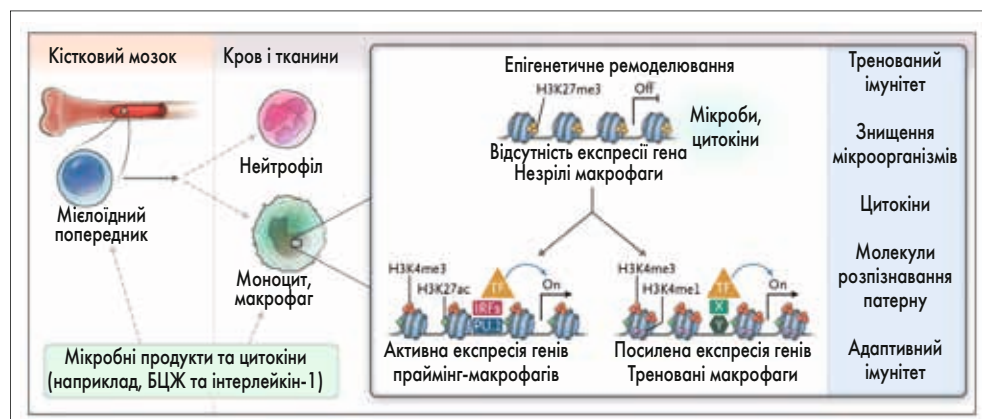


Рис. 1. Клітинні та молекулярні механізми, які лежать в основі тренованого імунітету

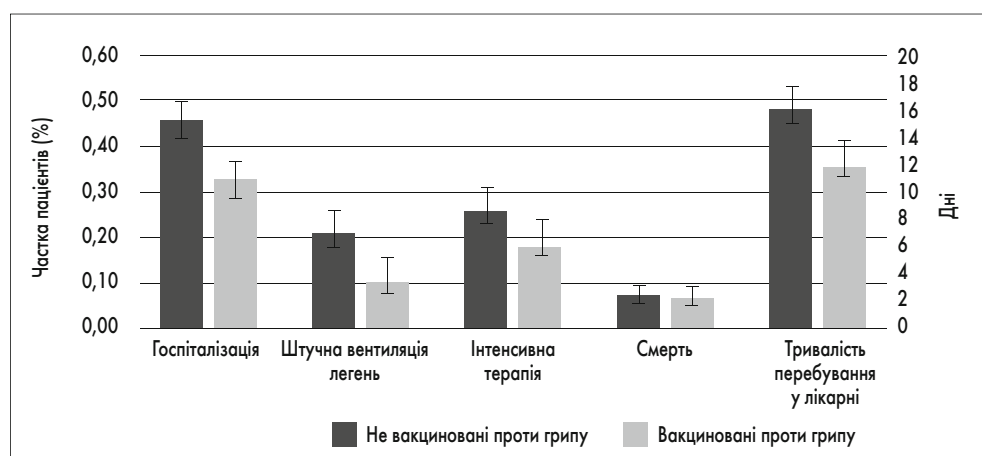


Рис. 2. Вплив вакцинації проти грипу на перебіг COVID-19



ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA —

перша та єдина в Україні вакцина проти грипу, показана для пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців²

Ваксігріп® Тетра — перша і єдина вакцина від грипу, що показана, зокрема, для:¹

- Пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців шляхом вакцинування їхніх матерів під час вагітності

Ваксігріп® Тетра також має показання для:¹

- Активної імунізації дорослих, зокрема вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців і старше

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій, РП №UA/16141/01/01, Наказ МОЗ України від 14.07.2017 №798 [зі змінами, Наказ МОЗ України від 18.08.2021 №1752]

2. Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України <http://www.drlez.com.ua/bp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=J07BB02>. Last accessed August 11, 2021

Інформація* про препарат ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA

Назва лікарського засобу. ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована. **Склад.** Influenza, inactivated, split virus; склад вакцини Ваксігріп® Тетра відповідає рекомендаціям ВООЗ і рішенням Європейського Союзу стосовно складу вакцин проти грипу сезону 2021/2022 для Північної півкулі; 1 імунізуюча доза вакцини (0,5 мл) містить: діючі речовини: інактивовані спліт-вірус грипу таких штампів: A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 – подібний IAVictoria/2570/2019, IVR-2151 15 мкг ГА** A/Cambodia/6082636/2020 (H3N2) – подібний IAVictoria/2570/2019, IVR-2151 15 мкг ГА** B/Phuket/3073/2013 – подібний B/Phuket/3073/2013, дикий тип) 15 мкг ГА** B/Washington/02/2019 – подібний B/Washington/02/2019, дикий тип) 15 мкг ГА** (*експлітовані на курячих ембріонах здорових курей. **гематоглітинні). Допоміжні речовини: буферний розчин [натрію хлорид; натрію гідрофосфат, дигідрат; калію дигідрофосфат; калію хлорид та вода для ін'єкцій]. **Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Вакцини проти грипу, інактивовані, розщеплений вірус або поверхневий антиген. Код АТХ J07B B02. **Клінічні характеристики. Показання.** Вакцина Ваксігріп® Тетра показана для профілактики грипу, спричиненого двома підтипами вірусу грипу А та двома типами вірусу грипу В, які містяться в цій вакцині, для: активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців; пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців, матері яких були щеплені під час вагітності. Ваксігріп® Тетра слід використовувати відповідно до офіційних рекомендацій. При проведенні імунізації на території України стосовно схем імунізації, проти-показань та взаємодії з іншими медичними препаратами слід керуватися діючими наказами МОЗ України. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої діючої речовини та допоміжної речовини (див. розділ «Склад») або до будь-якого компонента вакцини, що може бути присутнім у слідовій кількості, таких як компоненти курячих яєць (овальбумин, курячий білок), неоміцин, формальдегід та октоксинол-9. Вакцинацію слід відкласти у разі захворювання, що супроводжується помірним або значним підвищенням температури (вище 38,0°C), або гострого захворювання. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією після вакцинації, про яку повідомлялося у всіх популяціях, включаючи групу дітей віком від 6 до 35 місяців, був біль в місці ін'єкції (від 52,8% до 56,5% у дітей віком від 3 до 17 років та у дорослих, 26,8% у дітей віком від 6 до 35 місяців та 25,8% в осіб літнього віку). У субпопуляції дітей віком до 24 місяців найчастішою побічною реакцією була дратівливість (32,3%). У субпопуляції дітей віком від 24 до 35 місяців найчастіше повідомлялося про нездужання (26,8%). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл у попередньо заповненому шприці з прикріпленою голкою або без голки №1 у картонній коробці. **Виробники.** Санофі Пастер, Франція, Санофі-Авентіс Прайвйт Ко. Лтд., Платформа логістики та дистрибуції у м. Будапешт, Угорщина.

* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій, РП №UA/16141/01/01, Наказ МОЗ України від 14.07.2017 №798 [зі змінами, Наказ МОЗ України від 18.08.2021 №1752]

Інформація для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Адреса компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

МАТ-UA-2101347 дата першого застосування 24.09.2021