

Безопасность вакцинации против гриппа и пневмококка у пациентов пожилого и старческого возраста

Профессор О.Н. Ткачева, к.м.н. А.П. Переверзев, профессор Н.К. Рунихина, профессор Ю.В. Котовская

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Лица пожилого и старческого возраста входят в группу повышенного риска развития инфекционных заболеваний, которые протекают тяжелее, чем у лиц более молодого возраста, и сопровождаются повышенным риском летального исхода.

Вакцинация является одним из наиболее эффективных способов профилактики такого рода патологии у пациентов пожилого и старческого возраста, который рекомендован в т. ч. ВОЗ. Однако имеется ряд особенностей, отличающих вакцинацию пациентов старше 60 лет от мероприятий по формированию приобретенного иммунитета в других возрастных группах. Так, у пациентов старше 60 лет отмечается снижение иммунного ответа по сравнению с более молодыми пациентами вследствие процесса старения иммунной системы (immunosenescence), при котором наиболее сильно изменяется тимусзависимое звено иммунной системы, включающее в себя как сам тимус, так и популяции развивающихся в нем клеток, выполняющих ключевые функции клеточного звена иммунитета.

Несмотря на потенциально возможные риски, польза от применения вакцин у лиц пожилого и старческого возраста превышает риски, и вакцинация может быть рекомендована в качестве способа профилактики инфекций.

Ключевые слова: вакцинация, вакцины, пожилые пациенты, профилактика инфекционной патологии, старение иммунной системы.

Для цитирования: Ткачева О.Н., Переверзев А.П., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. Безопасность вакцинации против гриппа и пневмококка у пациентов пожилого и старческого возраста // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 8(1). С. 2–4.

ABSTRACT

Safety of vaccination against influenza and pneumococcus in elderly and senile patients

O.N. Tkacheva, A.P. Pereverzev, N.K. Runihina, Yu.V. Kotovskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Elderly and senile persons are in a high risk group of developing infectious diseases that have more severe progression than in younger people and are associated with an increased risk of death.

Vaccination is one of the most effective ways to prevent this kind of pathology in elderly and senile patients, which is recommended by WHO. However, there are a number of features that distinguish vaccination of patients older than 60 years from events for the formation of acquired immunity in other age groups. Thus, in patients over 60 years, there is a decrease in the immune response compared with younger patients due to the aging process of the immune system (immunosenescence), in which the thymus-dependent link of the immune system most strongly changes, including both the thymus and the cell populations, developing in it, that perform the key functions of the cellular immunity.

Despite the potential risks, the benefits of vaccine application in elderly and senile persons continue to exceed them, and vaccination may be recommended as a way to prevent infections.

Key words: vaccination, vaccines, elderly patients, prevention of infectious diseases, aging of the immune system.

For citation: Tkacheva O.N., Pereverzev A.P., Runihina N.K., Kotovskaya Yu.V. Safety of vaccination against influenza and pneumococcus in elderly and senile patients // RMJ. Medical Review. 2018. № 8(1). P. 2–4.

ВВЕДЕНИЕ

Лица пожилого и старческого возраста входят в группу повышенного риска развития инфекционных заболеваний, которые протекают у них тяжелее, чем у лиц более молодого возраста, и сопровождаются повышенным риском летального исхода [1].

Вакцинация является одним из наиболее эффективных способов профилактики такого рода патологии у пациентов пожилого и старческого возраста, который рекомен-

дован в т. ч. ВОЗ [2–4]. Однако имеется ряд особенностей, отличающих вакцинацию пациентов старше 60 лет от мероприятий по формированию приобретенного иммунитета в других возрастных группах. Так, у пациентов старше 60 лет отмечается снижение иммунного ответа по сравнению с более молодыми пациентами вследствие процесса старения иммунной системы (immunosenescence), при котором наиболее сильно изменяется тимусзависимое звено иммунной системы, включающее в себя как сам тимус, так

Таблица 1. Основные изменения иммунной системы, которые происходят вследствие процесса старения организма (immunosenescence) [2]

Тип клетки	Функция клетки, которая изменяется вследствие процесса старения организма
НК-клетка	Элиминация инфицированных клеток/цитотоксичность; продукция цитокинов
Нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Хемотаксис; элиминация патогенов/бактерицидное действие; фагоцитоз; TLR-сигнальная функция
Дендритные клетки	Фагоцитоз; презентация антигенов
Т-клетки	Снижение количества наивных Т-клеток, продуцируемых организмом (CD4 и CD8); увеличение количества Т-клеток, имевших контакт с антигенами (CD4 и CD8); снижение вариативности Т-клеток
CD4 Т-клетки и В-клетки	Аффинитет антител к антигенам
В-клетки	Снижение количества наивных В-клеток, продуцируемых организмом; снижение эффективности ответа на появление новых антигенов

и популяции развивающихся в нем клеток, выполняющих ключевые функции клеточного звена иммунитета [5–13]. В процессе старения тимуса инволютивные изменения развиваются гетерохронно и затрагивают как паренхиму, так и микроокружение железы (тучные клетки, макрофаги, дендритные клетки, эндотелий капилляров), отмечается резкое уменьшение числа Т-лимфоцитов и эпителиальных клеток тимуса — ТЕС (thymic epithelial cell) [13]. Схематично ключевые изменения иммунной системы, которые происходят вследствие процесса старения организма, представлены в таблице 1 [2].

Несмотря на описанные в предыдущем абзаце особенности иммунной системы и связанные с ними дебаты относительно эффективности иммунопрофилактики у лиц пожилого и старческого возраста, вакцинация является START-критерием и рекомендована экспертами ВОЗ [4, 14]. Другим аргументом в пользу расширения вакцинации служит увеличение случаев антибиотикорезистентности [6].

В данной статье авторами приводится обзор потенциальных нежелательных реакций, которые могут возникнуть при применении двух наиболее часто используемых у пациентов старшей возрастной группы вакцин — против гриппа и пневмококка, а кроме того, рассматриваются вопросы безопасности вспомогательных веществ, входящих в их состав.

В Российской Федерации в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» лица пожилого и старческого возраста подлежат обязательной вакцинации против гриппа. Вакцинация лиц пожилого и старческого возраста против пневмококковой инфекции проводится по эпидемическим показаниям у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких [3].

Применение любых вакцин может быть ассоциировано с риском развития нежелательных реакций, которые в большинстве случаев имеют субклинические и/или нетяжелые клинические проявления, но редко введение вакцин может быть ассоциировано с риском развития серьезных поствакцинальных осложнений, таких как тяжелые

аллергические реакции, судороги, коллаптоидные реакции, энцефалопатии, сывороточная болезнь, тромбоцитопения, летальный исход и др. [6]. Важно, что аллергические нежелательные реакции при применении вакцин возможны как на антигены, так и на вспомогательные вещества (консерванты, адъюванты и др.), а также остатки питательных сред (например, куриный белок), на которых выращивались штаммы возбудителя. Отчасти избежать данных осложнений можно путем тщательного сбора аллергологического анамнеза у вакцинируемого.

БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

ВАКЦИНА ПРОТИВ ГРИППА

Для профилактики гриппа в Российской Федерации зарегистрированы следующие варианты вакцин (даны примеры только с разными международными непатентованными наименованиями (МНН), коммерческие названия удалены, и вакцины обозначены буквами) [5]:

- вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] + азоксимера бромид (А);
- вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] (вакцина гриппозная инактивированная субъединичная) (Б);
- вакцина гриппозная субъединичная инактивированная виросомальная (В).

Состав вакцин для профилактики гриппа, зарегистрированных в Российской Федерации, представлен в таблице 2 [5, 6].

Согласно инструкции по медицинскому применению, введение любых вакцин против гриппа может быть ассоциировано с риском развития таких нежелательных реакций, как субфебрильная температура, недомогание, слабость, боль в горле, насморк, головная боль, аллергические реакции (в т. ч. немедленного типа), невралгии, парестезии, неврологические расстройства, миалгии [5].

Одним из способов повышения эффективности иммунизации является добавление в вакцины адъювантов. Так, в вакцины российского производства добавляются азоксимера бромид или другие фирменные составы. Азоксимера бромид в соответствии с инструкцией по медицинскому применению обладает иммуномодулирующим, умеренным противовоспалительным, антиоксидантным, детоксицирующим действием [5]. Вещество может потенциально

Таблица 2. Примеры состава вакцин против гриппа, зарегистрированных в Российской Федерации [5]

Вакцина	Состав
А	Антиген вируса гриппа типа А (H1N1), антиген вируса гриппа типа А (H3N2), антиген вируса гриппа типа В (линия Yamagata), антиген вируса гриппа типа В (линия Victoria), азоксимера бромид; вспомогательные вещества: фосфатно-солевой буферный раствор, тиомерсал
Б	Антиген вируса гриппа подтипа А (H1N1), антиген вируса гриппа подтипа А (H3N2), антиген вируса гриппа подтипа В; вспомогательные вещества: адъювант, консервант тиомерсал, фосфатно-солевой буферный раствор. В варианте вакцины без консерванта отсутствует тиомерсал
В	Антиген вируса гриппа подтипа А (H1N1), антиген вируса гриппа подтипа А (H3N2), антиген вируса гриппа подтипа В. Вспомогательное вещество: буферный раствор, содержащий лецитин

вызывать аллергические реакции (в т. ч. системные), а также местные реакции, например болезненность, покраснение в месте введения, повышение температуры тела и др. [5]. Другой фирменный адъювант, обладающий иммуномодулирующим и детоксицирующим действием, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, представляет собой сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина. Данное вещество у некоторых пациентов может вызывать пирогенный эффект и аллергические реакции [5, 11].

ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Инфекция, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), является самой частой бактериальной инфекцией человека в мире, которая проявляется тяжелыми внебольничными пневмониями с летальностью, например, около 1,6 млн человек в 2005 г. [4, 6]. У пожилых людей в связи с ростом заболеваемости пневмококковыми инфекциями необходимость профилактики данных инфекционных заболеваний увеличивается в 12 раз по сравнению с лицами среднего возраста [6, 15].

В настоящее время на территории Российской Федерации доступны следующие вакцины для профилактики пневмококковой инфекции (даны примеры только с разными МНН, коммерческие названия удалены, и вакцины обозначены буквами):

- вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная (Г);
- вакцина для профилактики пневмококковых инфекций (Д) [4].

Состав вакцин для профилактики пневмококковой инфекции, зарегистрированных в Российской Федерации, представлен в таблице 3 [5, 6].

Таблица 3. Примеры состава вакцин против пневмококковой инфекции, зарегистрированных в Российской Федерации [5]

Вакцина	Состав
Г	Полисахариды <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F. Белок-носитель CRM197. Вспомогательные вещества: алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат 80, вода для инъекций
Д	Полисахариды <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Вспомогательные вещества: фенол, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций

Согласно инструкции по медицинскому применению, введение любых вакцин для профилактики пневмококковой инфекции может быть ассоциировано с риском развития таких нежелательных реакций, как рвота, сонливость, ухудшение сна, повышение температуры тела, местные реакции [5].

О БЕЗОПАСНОСТИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ВАКЦИН

Тиомерсал — наиболее широко используемый с 1930-х годов консервант для вакцин. Тиомерсал содержит этилртуть, распад которой в организме происходит го-

раздо быстрее по сравнению с метилртутью (также применяемой в фармакологии) и которая не накапливается в организме (активно выводится через кишечник), поэтому эксперты ВОЗ пришли к заключению, что содержащееся в вакцинах количество тиомерсала не представляет опасности для здоровья [4]. Тем не менее данное вещество помимо аллергических реакций в организме при длительной экспозиции потенциально может обладать мутагенными, нейротоксическими, гепатотоксическими эффектами и нарушать функцию костного мозга [9, 10].

Фенол — консервант, разрешенный ВОЗ для применения в вакцинах (альтернатива тиомерсалу), в ряде случаев может вызывать местные реакции, а при применении в больших дозах приводит к нарушению функций нервной системы [4, 16].

Цитрат натрия — относительно безопасное вещество, широко применяемое в пищевой и фармацевтической промышленности в качестве консерванта, а также как антикоагулянт, регулятор кислотно-щелочного состава растворов. Данное вещество может вызывать повышение артериального давления, уменьшение аппетита, тошноту, болезненные ощущения в животе, рвоту [12].

Буферные растворы содержат электролиты (натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрофосфат и др.), осложнения от которых маловероятны и которые с учетом их концентрации и незначительного вводимого объема дозы вакцины (обычно 0,25 и 0,5 мл) считаются безопасными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на потенциальные риски, польза от применения вакцин у лиц пожилого и старческого возраста превышает их, и вакцинация может быть рекомендована данному контингенту в качестве профилактики инфекций.

Литература

1. Wilkinson K., Wei Y., Szwajcer A. et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis // *Vaccine*. 2017. Vol. 35(21). P.2775–2780. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.092. Epub 2017 Apr 18.
2. Triglav T., Poljak M. Vaccination indications and limits in the elderly // *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2013. Vol. 22(3). P.65–70.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», 2014 [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Minzdrav Rossii) от 21 marta 2014 g. № 125n «Ob utverzhenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok i kalendarja profilakticheskikh privivok po jepidemiceskim pokazanijam», 2014 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=282161> (дата обращения: 23.09.2018).
4. Coming of age: adolescent health, 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int> (дата обращения: 23.09.2018).
5. Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт, 2018. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Oficial'nyj sajt, 2018 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 23.09.2018).
6. Иммунопрофилактика-2018: справочник, 13-е изд., расширенное / под ред. Таточенко В.К., Озерецковского Н.А. М.: Боргес. 2018. 272 с. [Immunoprofilaktika-2018: spravocchnik, 13-e izd., rasshirennoe / pod red. Tatochenko V.K., Ozereckovskogo N.A. Moskva: Borges. 2018. 272 s. (in Russian)].
7. Amanna I.J. Balancing the Efficacy and Safety of Vaccines in the Elderly // *Open Longev. Sci.* 2012. Vol. 6(2012). P.64–72.
8. Edwards K.M., Dupont W.D., Westrich M.K. et al. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease // *J. Infect. Dis.* 1994. Vol. 169(1). P.68–76.
9. Sharpe M.A., Livingston A.D., Baskin D.S. Thimerosal-Derived Ethylmercury Is a Mitochondrial Toxin in Human Astrocytes: Possible Role of Fenton Chemistry in the Oxidation and Breakage of mtDNA // *J. Toxicol.* 2012. 2012:373678. DOI: 10.1155/2012/373678.
10. Thimerosal MSDS, 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9925236> (дата обращения: 23.09.2018).

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>