

Платонова Е. В.¹, Горбунов В. М.¹, Кошеляевская Я. Н.¹, Назарова О. А.², Белова О. А.³,
Фурман Н. В.⁴, Долотовская П. В.⁵, Миронова А. А.⁵, Лукьянов М. М.¹, Бойцов С. А.⁶

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Иваново, Россия

³ ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Иваново, Россия

⁴ ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава РФ, Саратов, Россия

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

РЕГУЛЯРНАЯ ЕЖЕГОДНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ СЕЗОННОГО ГРИППА ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ КАК ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ: ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОМ САМОКОНТРОЛИРУЕМОЙ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

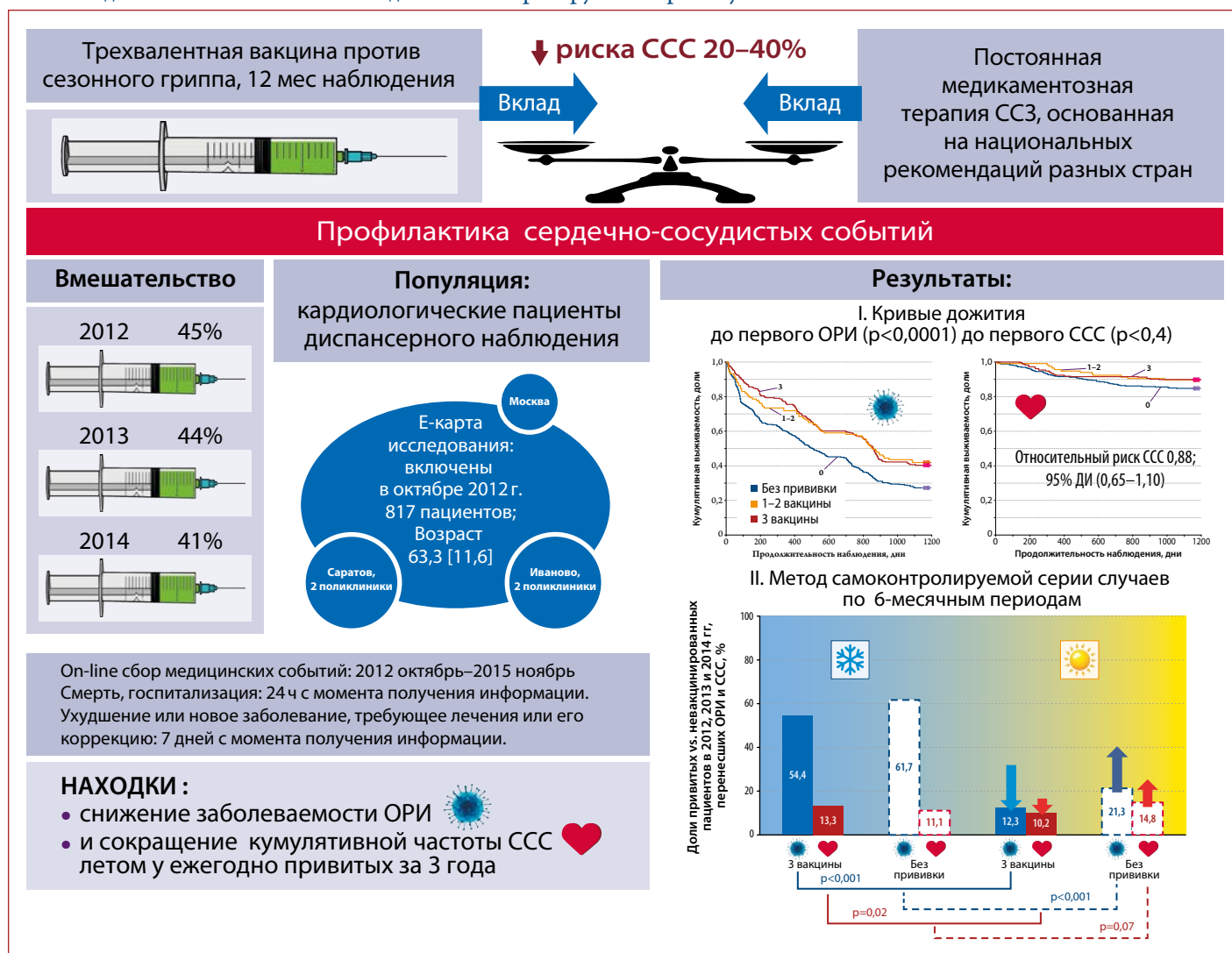
Цель	Оценка влияния ежегодной сезонной противогриппозной вакцинации в течение 3 лет на риск развития острой респираторной инфекции (ОРИ) и сердечно-сосудистых событий (ССС) у кардиологических пациентов диспансерного наблюдения двумя методами анализа.
Материал и методы	В проспективное сравнительное исследование были включены 817 пациентов в октябре 2012 г. Анализировали СССР, другие хронические неинфекционные заболевания и ОРИ, зарегистрированные с октября 2012 г. по ноябрь 2015 г. Сравнивали вакцинированных и непривитых больных с помощью кривых дожития и методом самоконтролируемой серии случаев по парным 6-месячным периодам. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.
Результаты	Анализ выполнен у 813 пациентов (средний возраст $63,3 \pm 11,6$ года, 40,5% мужчин; в сезон 2012/13–2013/14–2014/15 гг. привиты 45–44–41% пациентов, соответственно; 1, 2, 3 прививки были у 60, 57, 285 пациентов, соответственно, 413 – без вакцинации). По сравнению с непривитыми у трижды вакцинированных первая ОРИ развилась в среднем позже ($p < 0,0001$), относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) составил 0,88 (95% доверительный интервал 0,65–1,10). Среди них пациентов с ОРИ ($p < 0,001$) и СССР ($p = 0,02$) было меньше не только летом по сравнению с зимой, но и в летний период больных с ОРИ было в 1,7 раза меньше, чем среди непривитых ($p = 0,002$).
Заключение	Применение двух методов анализа позволило дополнительно выделить неспецифический и сохраняющийся специфический эффект трехлетней противогриппозной иммунизации у кардиологических больных в летний период, требующий подтверждения в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.
Ключевые слова	Регулярная ежегодная вакцинация; грипп; профилактика вторичная сердечно-сосудистых осложнений; сердечно-сосудистые события; метод самоконтролируемой серии случаев
Для цитирования	Platonova E.V., Gorbunov V.M., Koshelyaevskaya Ya.N., Nazarova O.A., Belova O.A., Furman N.V. et al. Repeated Annual Seasonal Influenza Vaccination of Patients With Circulatory Disease as Secondary Prevention of Cardiovascular Events: an Additional Self-Controlled Case Series Analysis. <i>Kardiologiia</i> . 2025;65(7):17–27. [Russian: Платонова Е.В., Горбунов В.М., Кошеляевская Я.Н., Назарова О.А., Белова О.А., Фурман Н.В. и др. Регулярная ежегодная вакцинация против сезонного гриппа пациентов с болезнями системы кровообращения как вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий: дополнительный анализ методом самоконтролируемой серии случаев. <i>Кардиология</i> . 2025;65(7):17–27].
Автор для переписки	Платонова Елена Вячеславовна. E-mail: EPlatonova@gnicpm.ru

Введение

Применение противогриппозной вакцины в мире у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) до настоящего времени остается недостаточным

[1], несмотря на роль воспаления в прогрессировании атеросклероза. Такая ситуация может быть связана с крайне малым числом длительных проспективных исследований ее регулярного ежегодного применения [2].

Центральная иллюстрация. Регулярная ежегодная вакцинация против сезонного гриппа пациентов с болезнями системы кровообращения как вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий: дополнительный анализ методом самоконтролируемой серии случаев



Тем не менее, эксперты констатируют, что профилактика с помощью вакцины против сезонного гриппа (первичная [3] и вторичная [4] со средним уровнем, третичная [5–7] с высоким уровнем доказательной базы) обеспечивает 20–40% снижение риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) [2]. Такой вклад иммунной профилактики сопоставим по влиянию на прогноз с применением постоянной профилактической терапии ССЗ, одобренной национальными рекомендациями разных стран [1]. Однако следует отметить две особенности в исследованиях с применением вакцины. Первая связана со сроком наблюдения, вторая – с принципом анализа.

1. Рекомендации по применению вакцины против сезонного гриппа для кардиологических пациентов [8] основаны на данных лишь 12-месячного наблюдения после разовой иммунизации. Такое временное ограничение определено сезонным характером инфекции и, соответственно, сезонной оценкой

эффекта вакцины. До сих пор существует единственная теоретическая модель оценки эффективности вакцины в течение двух сезонов, учитывающая все сложности лабораторного анализа в подобных исследованиях [9]. В связи с таким ограничением лабораторной оценки эффекта вакцины в длительных проспективных исследованиях в качестве валидирующих критериев эффективности противогриппозной вакцинации рассматривают лишь клинические исходы [10].

2. Эффективность вакцинации определяют одним статистическим способом. Для проспективного дизайна традиционно применяют анализ сравнения наступления события (тест log-rank), кумулятивной заболеваемости (метод Каплана–Мейера) и риска событий с 95% доверительным интервалом – ДИ (модель пропорциональных рисков Кокса) за 12 мес наблюдения [4–7]. Для ретроспективного дизайна используют метод самоконтролируемой

серии случаев (self-controlled case series method) [3, 11–13]. В проспективном дизайне предполагают, что данные имеют нормальное распределение, типичное для хронических неинфекционных заболеваний, в ретроспективном дизайне – пуассоновское распределение, характерное для сезонных инфекционных заболеваний. Таким образом, при анализе заболеваемости с разным распределением применение только одного подхода, вероятно, не обеспечит полной оценки эффективности вакцинации. Мы решили повторно проанализировать данные проспективного исследования [14] с комплексным последовательным использованием кривых дожития и метода самоконтролируемой серии случаев.

Цель

Изучить с помощью указанного подхода дополнительную информацию о влиянии ежегодной вакцинации против сезонного гриппа в течение 3 лет на риск развития острой респираторной инфекции (ОРИ) и ССС у кардиологических пациентов диспансерного наблюдения.

Материал и методы

В многоцентровое проспективное открытое сравнительное исследование врачами четырех поликлиник, координируемых региональными центрами, с 01 октября 2012 г. по 12 ноября 2012 г. были включены 817 пациентов [14]. Все участники программы имели в анамнезе ССС и состояли на диспансерном учете в поликлиниках по месту жительства в Иванове и Саратове. Всего в группе вмешательства с 01 октября 2012 г. по ноябрь 2015 г. в Саратове были выполнены последовательно 4 ежегодные прививки против сезонного гриппа и 3 – в Иванове (с 10 октября 2012 г. по ноябрь 2014 г.). Использовали инактивированную трехвалентную вакцину Гриппол Плюс с актуальным набором штаммов вируса гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В для каждого сезона (НПО «Петровакс Фарм», Россия). Одна иммунизирующая доза 0,5 мл содержит не менее чем по 5/5/5 мкг гемагглютини- на подтипов А (H1N1 и H3N2) и типа В производства «Эбботт Биолоджиалз Б.В.» (Нидерланды), 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний® в фосфатно-солевом буфере. В анализ вошел период с 01 октября 2012 г. по 30 октября 2015 г. с выполненным онлайн сбором событий по заранее оговоренным правилам. По одному протоколу на протяжении всего исследования вносили информацию в созданную единую электронную регистрационную карту: о смерти и госпитализации (в течение 24 ч с момента получения информации);

коррекции терапии в результате ухудшения текущего или появления нового заболевания, требующего лечения (в течение 7 дней с момента получения информации). Медицинскую информацию для анализа кодировали с использованием МКБ-10. Класс «Болезни системы кровообращения» (I00–I99) относили к ССС. Предотвращение случаев ОРИ считали специфическим, случаев ССС и других хронических неинфекционных заболеваний (ДХНИЗ) – неспецифическим эффектами вакцинации.

Исследование одобрено независимыми этическими комитетами ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава РФ (протокол заседания № 08–07/12 от 18.09.2012), ФГБУ «СарНИИК» Минздрава России (протокол заседания № 6/2 от 12.09.2012), ОБУЗ КД (протокол заседания № 10 от 28.09.2012). Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Для обработки данных были использованы методы описательной статистики (среднее, стандартное отклонение, минимум, максимум), анализ частот наблюдаемых событий (χ^2), анализ выживаемости. Обработка проводилась с помощью ПО SPSS (v.23). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Построение кривых дожития применяли для оценки различий по времени начала первого события у пациентов, привитых 0, 1–2 и 3 раза.

Метод самоконтролируемой серии случаев (СКСС) из-за сравнительно малого числа наблюдений модифицировали. Оценивали кумулятивную частоту событий, сравнивая их появление в 6-месячный период «риска» после вакцинации (холодное время года: октябрь–март), и «базовый» 6-месячный период (теплое время года: апрель–сентябрь), предшествовав-

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Показатель	Значение
Средний возраст, годы (M±SD)	63,3±11,6
Мужской пол, %	40,5
Наличие в анамнезе, %	
АГ	92
ИМ	24
ХСН	12
ОНМК	1
Охват вакцинацией, %	
2012/2013	45
2013/2014	44
2014/2015	41

АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

ший очередной вакцинации, суммарно в трех сезонах у каждого пациента, привитого 0, 1–2 и 3 раза. Каждый пациент был сам себе парой сравнения. После персонального внутрииндивидуального анализа результаты были обобщены. Для объективности обобщенные данные повторно сравнивали по тем же периодам, но между привитыми и невакцинированными участниками исследования. Результат считали надежным, если имелось совпадение с первичной оценкой различий обобщенных данных.

Учитывали 8 вариантов фактического статуса вакцинации за 3 сезона, так как участники программы мог-

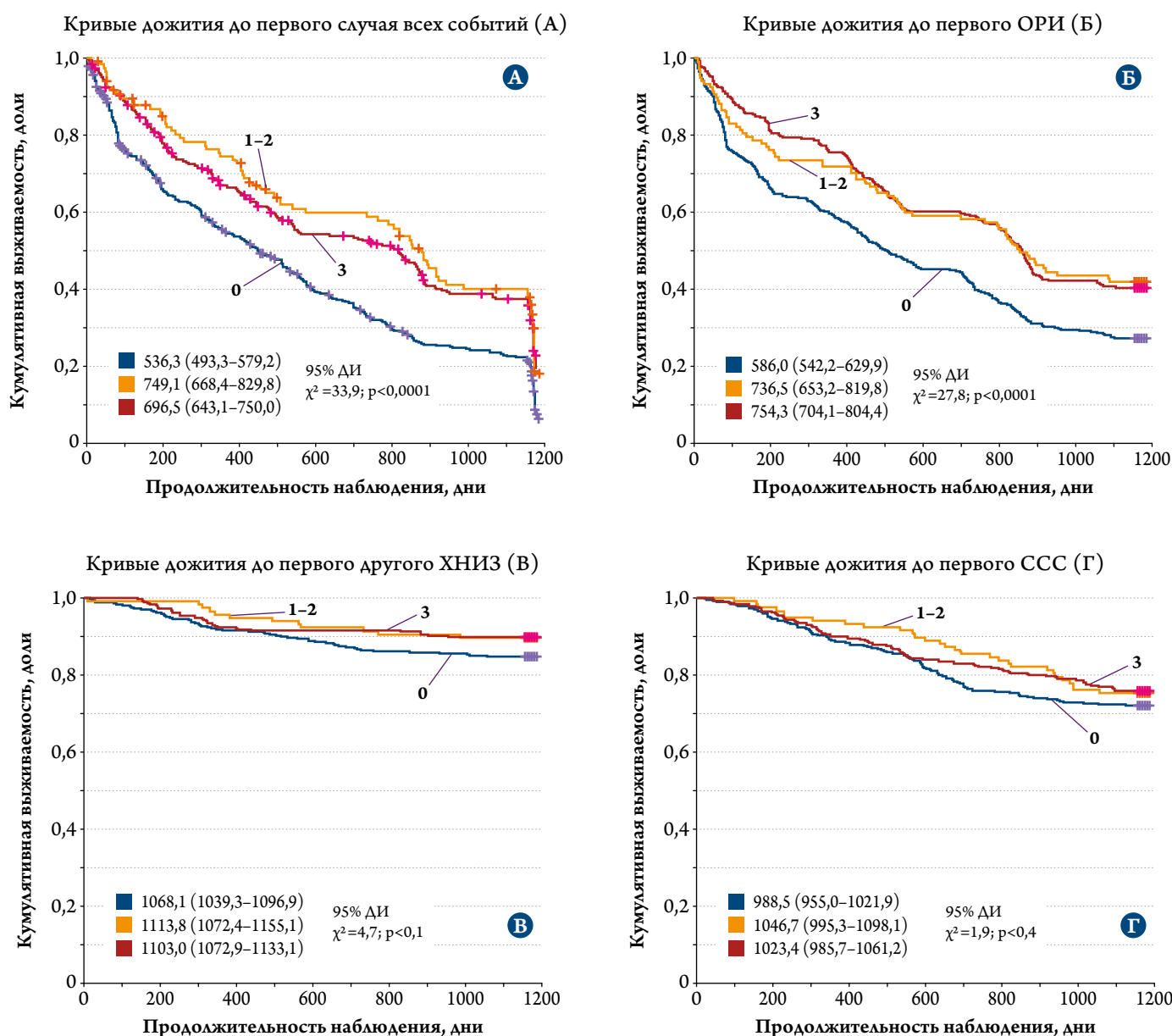
ли: 1) менять свое желание быть привитыми или нет, и 2) иметь противопоказания на момент очередной вакцинации.

Результаты

Анализировали валидные данные 813 пациентов. Общая характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Не были привиты за 3 сезона 413 пациентов; 1, 2 и 3 вакцинации за этот период прошли соответственно 60, 57 и 285 участников программы. За период наблюдения с октября 2012 г. по ноябрь 2015 г. все

Рисунок 1. Кривые дожития описывают до первого события все случаи (А) и по отдельности ОРИ (Б), другие ХНИЗ (В), ССС (Г) за 3 сезонные вакцинации против гриппа с 2012/2013 по 2014/2015 гг. включительно



Время наступления первого события представлено в виде среднего в днях с 95% доверительным интервалом (ДИ).

0 – синяя кривая; пациенты без иммунизации; 1–2 – желтая кривая, пациенты с одной или двумя прививками;

3 – красная кривая, больные с тремя вакцинациями. + – цензурированные данные для 0, 1–2, 3 кривых.

Таблица 2. Новые заболевания и ухудшение имеющихся заболеваний, зарегистрированные за время наблюдения (2012–2015 гг.)

	Нозологии		
	БСК	другие ХНИЗ	ОРИ*
Код по МКБ-10	I10, I11, I11.0, I11.9, I15, I15.8, I20.0, I20.8, I20.9, I21, I21.9, I27.9, I46.1, I48, I49.0, I49.5, I50, I50.1, I50.9, I63, I63.8, I63.9, I64, I67, I67.8, I67.9, I69, R96.1, I70	E10, E11, J40.0, J41, J42, J44.0, J44.9, J45, J45.9, K25, K29, K29.7, K35, K70, K80, K80.1, K85, K86.1, M05, M10, M13, M15, M16, M17, M19, M19.9, M24.1, M40, M42, M42.0, M48.1, M81.1, N11.0, N20, N30, N30.0, N30.9, N60, N64, N77.1, N76.0, N85	J06, J06.8, J22, J04, J01, J02, J03, J18, J20, V02,9

* – диагнозы J10 были перекодированы в J06.8 в связи с отсутствием лабораторной верификации. БСК – болезни системы кровообращения; ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания; ОРИ – острая респираторная инфекция.

события (n=1319), выявленные врачами, были систематизированы в 3 группы: 1) ССС, n=262; 2) дХНИЗ, n=160; 3) ОРИ, n=897. В таблице 2 представлены все варианты диагнозов, зарегистрированных во время исследования.

Данные пациентов (n=620) со всеми наступившими первыми событиями, включая больных с летальными исходами (n=33) и госпитализациями (n=160), рассматривали совместно. На рисунке 1 графики демонстрируют различие в расхождении кривых, обобщенных для всех первых случаев заболеваний (А), для первых ОРИ (Б), первых дХНИЗ (В) и первых ССС (Г). За трехлетний период наблюдения среди пациентов без вакцинации событие наступало в среднем раньше, чем среди привитых участников. Эта закономерность была статистически значима для всех первых событий, а также для первых случаев ОРИ (см. рис. 1, Б). За 3 года наблюдения между непривитыми, регулярно и иногда

Таблица 3. Оценка относительного риска развития ССС в зависимости от использования противогриппозной вакцины в течение 3 лет

Вмешательство	Число пациентов	ССС		ОР (95% ДИ)
		перенесли	нет	
Вакцинация 1–2 и 3 (всего)	117 и 285 (402)	29 и 69 (98)	88 и 216 (304)	0,88 (0,69–1,10)
Без вакцинации	413	115	298	

ССС – сердечно-сосудистые события; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 2. Влияние вакцинации против гриппа на общую «кумулятивную» заболеваемость за 3 года наблюдения в двух сравниваемых периодах

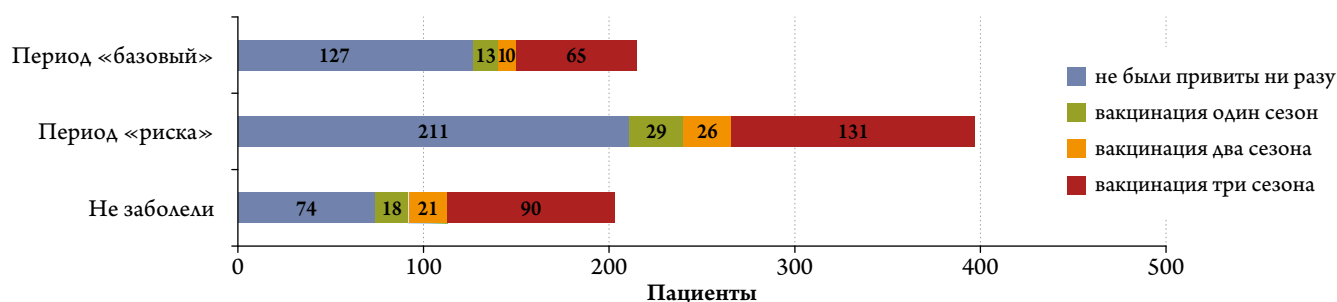


Рисунок 3. Сравнительное влияние ежегодной вакцинации на усредненную «нагрузку» событиями на пациента в период «риска» против «базового» периода за 2012–2015 гг.

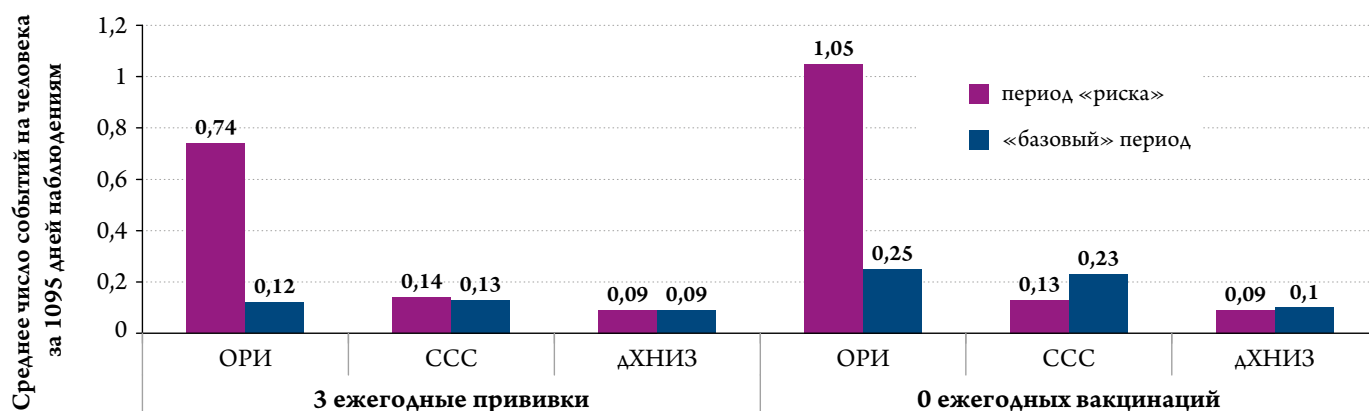


Таблица 4. Модель 1 (n=815): влияние ежегодной вакцинации против сезонного гриппа в период «риска» (I) и в «базовый» период (II) за 3 сезона (1–3 против 0 прививок)

Ежегодная вакцинация в 2012–2015 гг.		1–3, n=402	0, n=413	1–3, n=402	0, n=413	p* (I против II)		p** (1–3 против 0)	
Пациенты, %	События	I		II		1–3	нет	I	II
	ОРИ	53,3	63,7	11,2	21,5	<0,001	<0,001	0,003	<0,001
	ССС	14,4	13,1	10,2	18,2	0,12	0,04	0,94	0,02
	Другие ХНИЗ	7,7	7,7	8,5	11,6	0,02	0,07	0,98	0,13

* – сравнение методом СКСС (каждый пациент сам себе пара сравнения в период «риска» и базовый период); ** – сравнение между вмешательством и его отсутствием для каждого периода. Достоверные различия между группами сравнения при $p < 0,05$. ОРИ – острые респираторные инфекции; СССР – сердечно-сосудистые события; ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания.

Таблица 5. Модель 2 (n=698): влияние регулярной ежегодной вакцинации против сезонного гриппа в период «риска» (I) и в «базовый» период (II) за три сезона (3 против 0 прививок)

Ежегодная вакцинация в 2012–2015 гг.		3, n=283	0, n=413	3, n=283	0, n=413	p* (I против II)		p** (3 против 0)	
Пациенты, %	События	I		II		3	0	I	II
	ОРИ	54,4	61,7	12,3	21,3	<0,001	<0,001	0,05	0,002
	ССС	13,3	11,1	10,2	14,8	0,02	0,07	0,38	0,08
	Другие ХНИЗ	7,7	7,5	7,7	10,7	0,88	0,62	0,92	0,19

* – сравнение методом СКСС (каждый пациент сам себе пара сравнения в период «риска» и базовый период). ** – сравнение между вмешательством и его отсутствием. Достоверные различия между группами сравнения при $p < 0,05$. ОРИ – острые респираторные инфекции; СССР – сердечно-сосудистые события; ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания.

вакцинированными участниками выявлено различие по числу заболевших пациентов (82,3, 70,2 и 68,4% соответственно; χ^2 -квадрат 18,1; $p < 0,0001$; см. рис. 1, А). Однако соотношение трех нозологических групп внутри каждой кривой, отражающее данные пациентов без вакцинации, с 3 и 1–2 прививками, не различалось (73,8, 15,6 и 10,6%; 76,0, 17,0 и 7,0%; 81,3, 11,3 и 7,5% для ОРИ, СССР и дХНИЗ, соответственно; χ^2 -квадрат 3,74; $p = 0,44$; см. рис. 1, А).

Применение вакцинации в дополнение к стандартной терапии СССР приводило к снижению относительного риска развития СССР на 12% (табл. 3), но было статистически незначимо.

Таким образом, данный метод анализа подтверждал специфический эффект регулярной вакцинации на протяжении 3 лет, тогда как неспецифический эффект был неубедительным. Поскольку кривые дожития отражали наступление только первых событий и не позволяли учитывать сезонный характер заболеваемости, был выполнен дополнительный анализ.

С помощью метода СКСС 1095 дней наблюдения были представлены в виде двух периодов. Каждый период содержал суммированное число пациентов с событиями на протяжении трех сезонов. На рисунке 2 наглядно показано сезонное различие по регистрируемым событиям между выбранными нами по продолжительности периодами сравнения в зависимости от вакцинации за 3 года.

Как и ожидалось, в период «риска» случаи ОРИ были чаще, чем в «базовый» период, независимо от вакцинации (рис. 3). Тем не менее, среди привитых пациентов инфекционная «нагрузка» на одного пациента была в 1,5 раза меньше в период «риска» и в 2 раза меньше в базовый период, чем у непривитых. В период «риска» число СССР и дХНИЗ на одного пациента было сопоставимо как у привитых, так и у невакцинированных. «Нагрузка» СССР в базовый период на одного непривитого пациента была больше в 2 раза, чем у вакцинированного (рис. 3).

Учитывая 8(!) вариантов фактического статуса применения вакцины у участников программы за 3 года, мы проанализировали 2 модели. В первой учитывали все 8 вариантов, сравнивая больных без вакцинации (n=413) с пациентами, привитыми трижды или хотя бы один раз (n=402) (табл. 4). Во второй модели анализ ограничили сравнением 2 вариантов: больных без вакцинации (n=413) и трижды привитых пациентов (n=283). Таким образом, с помощью второй модели сравнивали пациентов с постоянным статусом вмешательства и /или его отсутствием (табл. 5).

Специфический эффект

Обе модели подтверждали специфический эффект регулярной вакцинации. Лишь вторая модель в период «риска» описывала неубедительное преимущество вакцинации перед непривитыми пациентами

($p=0,05$ против $p=0,003$ соответственно; см. табл. 4, 5). В базовый период доля больных ОРИ была меньше, чем в период «риска». Это наблюдение, конечно, отражало сезонный характер инфекции, тем не менее анализ вновь показывал, что регулярно привитых пациентов с ОРИ в летний период было меньше в 4,4 раза (12,3% против 54,4%; $p<0,001$), в то время как среди невакцинированных их было меньше лишь в 2,8 раза (21,3% против 61,7%; $p<0,001$; см. табл. 5). При втором сравнении эта закономерность сохранялась. Летом среди непривитых больных, перенесших ОРИ, было больше в 1,7 раза, чем среди регулярно иммунизированных пациентов (21,3% против 12,3%; $p=0,002$; см. табл. 5).

Неспецифический эффект в отношении ССС

Первая модель не выявила различий между холодным и теплым временем года у привитых пациентов (14,4% против 10,2%; $p=0,12$; табл. 4, 1–3), а также не различала привитых и непривитых пациентов (14,4% против 13,1%; $p=0,94$) в период «риска» (табл. 4). Вторая модель, хоть и различала привитых больных между периодами (13,3% против 10,2%; $p=0,02$; табл. 5), но при сравнении иммунизированных и невакцинированных (13,3% против 11,1%; $p=0,38$) различие исчезало (табл. 5). Таким образом, в период «риска» мы не подтвердили «прямой» неспецифический эффект регулярной вакцинации у привитых пациентов за 3 года наблюдения.

Однако обращало внимание статистически значимое преобладание ССС среди больных без вакцинации в летний период, описанное первой моделью (18,2% против 13,4%; $p=0,04$; см. табл. 4), подтвержденное сравнением вакцинированных и непривитых пациентов (10,2% против 18,2%; $p=0,02$; табл. 4). Вторая модель статистически значимых различий летом у больных без вакцинации не выявила (14,8% против 11,1%; $p=0,07$ и 14,8% против 10,2%; $p=0,08$; табл. 5).

В отношении пациентов, перенесших ДХНИЗ, достоверное преимущество привитых в период «риска» выявляла только первая модель (7,7% против 8,5%; $p=0,02$; табл. 4). Но в других случаях оно не было подтверждено ($p=0,07$ и $p=0,98$; $p=0,13$, модель 1; $p=0,88$, $p=0,62$ и $p=0,92$ и $p=0,19$ – модель 2 соответственно для двух сравнений).

Таким образом, специфический эффект регулярной вакцинации подтверждали обе модели. И в период «риска», и в базовый период среди всех вариантов привитых было меньше больных ОРИ. Убедительных данных, подтверждающих неспецифический эффект у привитых, не обнаружено. Однако совпадение летнего преобладания больных ОРИ и рост доли больных с ССС

среди непривитых, даже в отсутствие достоверного снижения ССС у привитых, позволяет выдвинуть гипотезу о наличии неспецифического эффекта регулярной ежегодной вакцинации.

Обсуждение

В оценке эффективности вакцинации до настоящего времени существуют проблемы, ограничивающие изучение регулярного длительного применения этих биологических вмешательств у пациентов с хроническими заболеваниями [15]. Дополнительным фактором является анализ, зависящий от дизайна исследования. Ранее [14] в анализе кривых дожития мы использовали комбинированную конечную точку, определенную как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения. По сравнению с непривитыми пациентами риск развития ССО у привитых был на 59% ниже [14]. В текущей публикации при анализе данных конечная точка была переопределена. В нее были включены все первые ССС. При таком условии риск развития ССС стал лишь на 12% ниже у привитых, по сравнению с пациентами без вакцинации. Такое различие результатов можно объяснить тем, что ранее [14] были показаны защитные свойства противогриппозной вакцины в отношении острой сердечно-сосудистой катастрофы, согласующиеся с результатами других исследователей [3–7]. Кроме того, ранее [14] учитывали влияние на результат только первой вакцинации, в то время как в нашей работе учитывали влияние трех ежегодных вакцинаций. Поэтому слабое снижение относительного риска развития ССС могло быть обусловлено иммунным, связанным с вакциной, анамнезом наших пациентов, о чем упоминалось ранее в работе J. A. Lewnard и S. Cobey [15].

Для объективности мы дополнили анализ методом СКСС [3, 11, 12]. Он сфокусирован на привитых пациентах, с конечными точками ССС в период «риска», соответствующий защитному уровню иммунизации. Несмотря на то что ограничения необходимо учитывать при его анализе [16, 17], по сравнению с кривыми дожития метод имел преимущество, так как был разработан для величин с пуассоновским распределением и изначально был применен для оценки безопасности вакцин [18]. Выбор этого метода был связан также с результатами исследований третичной профилактики ССО, в которых эксперты озвучили гипотезу о неспецифическом эффекте противогриппозной вакцины [2, 19]. Его крайне сложно выделить из специфического действия вакцины, но, фокусируясь на периоде, свободном от сезонной ОРИ, возможно предположить [20]. Кроме того, использование двойного

сравнения позволяло уменьшить предвзятость анализа, так как каждый участник был не только контролем для себя. Исходный проспективный дизайн обеспечивал пары сравнения группы вмешательства и группы без иммунизации в каждый период, соответственно.

Первая (обобщенная) модель в отличие от второй (ограниченной пациентами с анамнезом регулярной вакцинации) показывала достоверное сокращение числа больных с ОРВИ. Объяснением может быть сокращение размера выборки второй модели с регулярной ежегодной иммунизацией в 1,4 раза и 100% поствакцинальный анамнез этих пациентов, механизм которого объясняет теория D.J. Smith и соавт. [9]. В отношении ССС и ДХНИЗ в трехлетний период «риска» ни одна модель вмешательства не выявила статистически значимых различий между группами вакцинации и сравнения. Это отличало ее от данных пятилетнего наблюдения, в котором было показано, что риск ССС в первом полугодии у привитых пациентов был ниже, чем у непривитых (9% против 13,5%; $p=0,045$) [21].

Базовый период

Продолжение специфического эффекта показывали обе модели: по сравнению с невакцинированными доля привитых пациентов с ОРВИ была в 1,9 и 1,7 раза меньше ($p<0,001$ в обоих случаях). В отношении неспецифического эффекта лишь первая модель демонстрировала не только рост доли непривитых больных с ССС ($p=0,04$), но и её почти двукратный перевес по сравнению с привитыми пациентами ($p=0,02$). Вторая модель фиксировала снижение доли больных с ССС ($p=0,02$) среди привитых пациентов без статистически достоверных различий с невакцинированными ($p=0,08$). Таким образом, первая модель подтверждала повышенную «нагрузку» ССС в базовый период в отсутствие регулярной вакцинации, повторяя предыдущий анализ [21]. В связи с этим можно предполагать только вероятный неспецифический эффект.

В отличие от периода «риска», мы отметили хорошую «воспроизводимость» данных базового периода в двух разных анализах (текущий и наблюдения, включавшего четыре ежегодные прививки [21]). Таким образом, метод СКСС дополнял анализ кривых дожития. В то время как отсутствие иммунизации приводило к росту заболеваемости ОРВИ в теплое время года, среди регулярно привитых происходило снижение доли больных ОРВИ в этот период времени. Эта закономерность указывала на продолжение специфического эффекта регулярной ежегодной противогриппозной вакцинации. Увеличение доли больных с ССС среди

непривитых в летнее время и тенденция к снижению в этот период доли пациентов с ССС среди вакцинированных, не позволяют исключить неспецифический эффект ежегодной иммунизации против сезонного гриппа. В период «риска» неспецифический эффект регулярной трехлетней вакцинации методом СКСС между группами не различал.

В отличие от интервалов «риска» 3, 7, 14, 28 и 90 дней [11, 12], 120 дней [3], мы использовали 180-дневный период, равный сроку оценки иммуногенности вакцины, описанной нами ранее [22]. Этот временной интервал принято считать соответствующим окончанию пика действия вакцины [10]. По нашим данным, у ежегодно трижды привитых пациентов уровни поствакцинальных и предвакцинальных титров антител с 180-дневным периодом уравнивались. Трижды вакцинированные больные не имели того высокого уровня титра антител [22], какой был у них после первой прививки [23]. Но именно у регулярно прививаемых пациентов разница уровней сероконверсии между третьей и первой вакцинациями имела малый разброс, в отличие от такового у непривитых, имевших аналогичную дельту с очень большим размахом (за счет не болевших и переболевших гриппом) [22]. Возможно, регулярная противогриппозная иммунизация изменяла активность В-клеток и влияла на их взаимодействие с Т-лимфоцитами CD4+, что вело к снижению уровня провоспалительных цитокинов [24]. Снижение числа ССС (хотя и недостоверное, возможно, из-за лишь 40% охвата вакцинацией) и ОРВИ у привитых больных по сравнению с невакцинированными в базовом периоде мы связали с эффектом регулярной иммунизации, ответственной за особую динамику сероконверсии [22].

Клинически наши результаты повторяют результаты, полученные другими исследователями. Авторы [1, 20] обратили внимание на данные хорошо известных работ [4–7]. В них указывалось, что помимо примерно 30% снижения частоты острых ССС у вакцинированных в отличие от непривитых пациентов, вакцинация также была эффективна для профилактики сердечно-сосудистых осложнений в летний сезон – период, в который обычно отсутствует циркуляция вируса гриппа. По мнению авторов [1, 20], это наблюдение позволило выдвинуть новую механистическую гипотезу прямого защитного действия вакцинации против гриппа на воспалительный процесс, связанного со стабилизацией атероматозных бляшек.

Авторы доклинических [25] и клинических исследований [3, 19] также подняли вопрос, что противогриппозная вакцинация может представлять собой нечто большее, чем защита от гриппа. Результаты исследований [5–7, 19, 25, 26] указывают на неспецифический

эффект вакцины. Этот эффект наиболее ожидаем в условиях особого воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом, особенно без подъема сегмента ST [27], с характерным для него более худшим течением атеросклероза в средне- и долгосрочном прогнозе [28–30]. Так, противогриппозная иммунизация не в прививочный сезон, а в 72-часовом «окне» после селективной коронарной ангиографии или чрескожного коронарного вмешательства, сопровождалась значительно бóльшим снижением риска неблагоприятных ССС при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST, чем при инфаркте с подъемом сегмента ST [31]. Авторы [7, 19] поддержали предположение, что вакцина против гриппа может оказывать непосредственное атеропротективное действие через прямую перекрестную реакцию антител к гемагглюнину HA1 вируса гриппа с кандидатами на роль перекрестно реагирующих белков: аполипопротеином В (АpoB) [25] и рецептором брадикинина B2 (BKB2R) [26]. Но этот механизм окончательно не изучен [20].

Таким образом, суммируя результаты нашего исследования и данные других авторов, помимо хорошо известного специфического эффекта, можно предположить существование нескольких неспецифических эффектов инактивированной противогриппозной вакцины. Благодаря методу СКСС удалось показать продолжение специфического действия в теплое время года, предположить, что специфический эффект регулярной противогриппозной вакцинации может быть хорошо воспроизводим, и предположить в этот период неспецифический эффект регулярной сезонной вакцинации в течение 3 лет. Внесезонное применение такой вакцины вызывает неспецифический эффект, вероятно, с другим механизмом действия, улучшающий средне- и долгосрочный прогноз при лечении больных, перенесших инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [2, 7, 31–33].

Ограничения исследования

На результат анализа в нашей программе влияли следующие факторы: отсутствие рандомизации; слож-

ность сравнения пациентов, получивших разное количество прививок.

Заключение

Снижение заболеваемости острой респираторной инфекцией у кардиологических пациентов, неоднократно привитых против сезонного гриппа на протяжении 3 лет, продемонстрировано последовательным применением двух способов анализа. Метод самоконтролируемой серии случаев в условиях регулярной ежегодной вакцинации выявил закономерность сокращения кумулятивной частоты сердечно-сосудистых событий в теплое время года. Сопряженность этой находки с сохраняющимся специфическим влиянием иммунизации заслуживает особого внимания. Ее подтверждение в более длительных рандомизированных исследованиях позволит ответить на вопрос, сколько сезонных прививок должен получить кардиологический пациент для достижения неспецифического противовоспалительного эффекта от регулярного введения инактивированной трехвалентной сезонной вакцины против гриппа в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений в дополнение к традиционной фармакотерапии.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность своим коллегам – руководству и врачам поликлиник городов Иваново и Саратова, без участия которых написание этой статьи было бы невозможным.

Финансирование

Статья подготовлена на основе материалов исследования, выполненного в 2012–2016 гг. при поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

Конфликт интересов

В статье изложена позиция авторов, которая может отличаться от позиции «Петровакс Фарм».

Статья поступила 20.11.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Behrouzi B, Udell JA. Universal flu vaccines: a shot at lifelong cardioprotection? *Nature Reviews Cardiology*. 2022;19(3):145–6. DOI: 10.1038/s41569-021-00670-w
- Fröbert O, Cajander S, Udell JA. The ideal vaccine to prevent cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2023;44(7):621–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac826
- Davidson JA, Banerjee A, Douglas I, Leyrat C, Pebody R, McDonald HI et al. Primary prevention of acute cardiovascular events by influenza vaccination: an observational study. *European Heart Journal*. 2023;44(7):610–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac737
- Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *European Heart Journal*. 2008;29(11):1350–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm581
- Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study One-year follow-up. *European Heart Journal*. 2004;25(1):25–31. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.10.018
- Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination re-

- duces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2011;32(14):1730–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr004
7. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR et al. Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation*. 2021;144(18):1476–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042
8. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Badour LM et al. Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(7):1498–502. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.09.004
9. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, Perelson AS. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(24):14001–6. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14001
10. Mironov A.N., Merkulov V.A., Bunyatyan V.A., Bondarev V.P., Borisevich I.V., Gorbunov M.A. et al. Guidelines for conducting clinical trials of medicines (immunobiological medicines). Part 2. - М.: Гриф и К; 2013. - 212р. [Russian: Миронов А.Н., Меркулов В.А., Бунятян В.А., Бондарев В.П., Борисевич И.В., Горбунов М.А. и др. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть 2. - М.: Гриф и К; 2013. - 212с. Доступно на: https://namdu.uz/media/Books/pdf/2024/10/26/NamDU-ARM-13801-Руководство_по_проведению_клинических_исследований_grwHaSq.pdf]
11. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(25):2611–8. DOI: 10.1056/NEJMoa041747
12. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD et al. Influenza Infection and Risk of Acute Myocardial Infarction in England and Wales: A CALIBER Self-Controlled Case Series Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012;206(11):1652–9. DOI: 10.1093/infdis/jis597
13. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-Confirmed Respiratory Infections as Predictors of Hospital Admission for Myocardial Infarction and Stroke: Time-Series Analysis of English Data for 2004–2015. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(1):8–17. DOI: 10.1093/cid/cix1144
14. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Platonova E.V., Gorbunov V.M., Romanchuk S.V., Nazarova O.A. et al. Efficiency of Influenza Vaccination in Patients with Circulatory System Diseases under Dispensary Observation in Outpatient Clinics: Prospective Follow up Monitoring Data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):703–10. [Russian: Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., Горбунов В.М., Романчук С.В., Назарова О.А. и др. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):703–10]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710
15. Lewnard JA, Cobey S. Immune History and Influenza Vaccine Effectiveness. *Vaccines*. 2018;6(2):28. DOI: 10.3390/vaccines6020028
16. Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. *Statistical Methods in Medical Research*. 2009;18(1):7–26. DOI: 10.1177/0962280208092342
17. Whitaker HJ, Paddy Farrington C, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Statistics in Medicine*. 2006;25(10):1768–97. DOI: 10.1002/sim.2302
18. Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics*. 1995;51(1):228–35. PMID: 7766778
19. Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, Vardeny O, Lee DS, Solomon SD et al. Association of Influenza Vaccination With Cardiovascular Risk: A Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(4):e228873. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.8873
20. Aidoud A, Gana W, Poitou F, Fougère B, Angoulvant D. Does the influenza A vaccine have a direct atheroprotective effect? *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2022;115(6–7):331–4. DOI: 10.1016/j.acvd.2022.01.005
21. Platonova E.V., Deev A.D., Lukianov M.M., Nazarova O.A., Kravtsova E.A., Furman N.V. et al. Cardiovascular disease risk after acute respiratory infection or annual influenza vaccination for 5 years. *Preventive Medicine*. 2018;21(2–2):19. [Russian: Платонова Е.В., Деев А.Д., Лукьянов М.М., Назарова О.А., Кравцова Е.А., Фурман Н.В. и др. Риск сердечно-сосудистых заболеваний после острой респираторной инфекции или ежегодной противогриппозной вакцинации в течение 5 лет. Профилактическая медицина. 2018;21(2-2):19]
22. Platonova E.V., Deev A.D., Gorbunov V.M., Nazarova O.A., Belova O.A., Furman N.V. et al. Annual influenza vaccination of patients with cardiovascular diseases and changes in hemagglutinin antibody titers: 3-year follow-up data. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(2):88–101. [Russian: Платонова Е.В., Деев А.Д., Горбунов В.М., Назарова О.А., Белова О.А., Фурман Н.В. и др. Ежегодная противогриппозная вакцинация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и динамика титров антител к гемагглютинину. Данные трехлетнего наблюдения. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(2):88–101]. DOI: 10.17816/EID41764
23. Boytsov S.A., Lukianov M.M., Platonova E.V., Gorbunov V.M., Romanchuk S.V., Nazarova O.A. et al. Investigation of the efficiency and safety of influenza vaccination in patients with circulatory system diseases. *Preventive Medicine*. 2014;17(6):13–20. [Russian: Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., Горбунов В.М., Романчук С.В., Назарова О.А. и др. Исследование эффективности и безопасности вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с болезнями системы кровообращения. Профилактическая медицина. 2014;17(6):13–20]. DOI: 10.17116/profmed201417613-20
24. Tay C, Kanellakis P, Hosseini H, Cao A, Toh B-H, Bobik A et al. B Cell and CD4 T Cell Interactions Promote Development of Atherosclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2020;10:3046. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03046
25. Bermúdez-Fajardo A, Oviedo-Orta E. Influenza vaccination promotes stable atherosclerotic plaques in apoE knockout mice. *Atherosclerosis*. 2011;217(1):97–105. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.019
26. Veljkovic V, Glisic S, Veljkovic N, Bojic T, Dietrich U, Perovic VR et al. Influenza vaccine as prevention for cardiovascular diseases: Possible molecular mechanism. *Vaccine*. 2014;32(48):6569–75. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.07.007
27. Cholesterol E, Olsson T, Jansson J-H, Wennberg P. Lysophospholipids as Predictive Markers of ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI). *Metabolites*. 2020;11(1):25. DOI: 10.3390/metabo11010025
28. Yavelov I.S., Gratsiansky N.A. Register of Acute Coronary Syndromes in Russia: Treatment and Inhospital Outcomes in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya*. 2003;43(12):23–36. [Russian: Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST. Кардиология. 2003;43(12):23–36]
29. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575

30. Barbarash O.L., Komarov A.L., Panchenko E.P., Staroverov I.I., Shahnovich R.M., Yavelov I.S. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). Eurasian heart journal. 2021;4(37):6–59. [Russian: Барбараш О.Л., Комаров А.А., Панченко Е.П., Староверов И.И., Шахнович Р.М., Явелов И.С. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ). Евразийский кардиологический журнал. 2021;4(37):6-59]. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-4-6-59
31. Fröbert O, Götheberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR et al. Clinical impact of influenza vaccination after ST- and non-ST-segment elevation myocardial infarction - insights from the IAMI trial. American Heart Journal. 2023;255:82–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.10.005
32. Michos ED, Udell JA. Am I Getting the Influenza Shot Too?: Influenza Vaccination as Post-Myocardial Infarction Care for the Prevention of Cardiovascular Events and Death. Circulation. 2021;144(18):1485–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057534
33. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. European Heart Journal. 2023;44(38):3720–826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191