



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ - ВАРНА**

**ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО
ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ**

**КАТЕДРА ПО СОЦИАЛНА МЕДИЦИНА И
ОРГАНИЗАЦИЯ НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

Павел Мутер

**ЕФИКАСНОСТ НА ГРИПНИТЕ ВАКСИНИ ЗА
ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ НА ЗАБОЛЯЕМОСТТА СРЕД
ВЪЗРАСТНИТЕ НАД 80 ГОДИНИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен

ДОКТОР

Научен ръководител:

Проф. д-р Цонко Паунов Паунов, д.м.

Варна, 2025

Дисертационният труд съдържа общо 111 страници, онагледен е с 12 фигури и 3 таблици. Цитирани са 154 литературни източника на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен към защита пред научно жури от разширен Катедрен съвет при Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна на 26.11.2025 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на: 27. 03. 2026 г. в Медицински университет Варна – Докторантско училище от 10:00 часа на открито заседание на научно жури в състав:

Външни членове:

Проф. д-р Владимир Христов Гончев, д.м. - хабилитиран в ПН 7.4. Обществено здраве, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ - Бургас

Проф. д-р Мариела Стефанова Камбурова, д.м.н. – хабилитирана в ПН 7.4. Обществено здраве, Медицински университет – гр. Плевен

Проф. д-р Ани Кеворк Кеворкян, д.м. – хабилитирана в професионално направление 7.1. Медицина, Медицински университет – гр. Пловдив

Вътрешни членове:

Доц. Силвия Павлова Николова, д.уоз - хабилитирана в професионално направление 7.4. Обществено здраве, Медицински университет – гр. Варна

Доц. д-р Миглена Асенова Коларова-Димитрова, д.м. – хабилитирана в ПН 7.1. Медицина, Медицински университет – гр. гр. Варна

Резервен външен член:

Проф. Руска Василева Паскалева, д.м. - хабилитирана в ПН 7.4. Обществено здраве, Медицински факултет, Тракийски университет - Стара Загора

Резервен вътрешен член:

Доц. д-р Наталия Василевна Ушева, д.м – хабилитирана в професионално направление 7.1. Медицина, Медицински университет – гр. гр. Варна

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и са на разположение в Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение	6
Цел, хипотеза и методи	8
Цел на изследването	8
Изследователски хипотези	7
Изследователски задачи	9
Дизайн на изследването	10
Статистически данни	12
Времева рамка	13
Разрешения за научни изследвания	17
Резултати	18
Дискусия	30
Пронеси	44
Изводи	43

Въведение

Заболяването грип продължава да представлява значим здравен, социален и икономически проблем в глобален мащаб. Въпреки наличието на ефективни профилактични средства, ежегодните сезонни епидемии водят до повишена заболяемост, хоспитализации и смъртност, особено сред възрастните хора и лицата с хронични заболявания. Световните и европейските здравни институции последователно подчертават необходимостта от повишаване на ваксиналното покритие сред рисковите групи, включително лицата над 65-годишна възраст.

Демографското застаряване на населението представлява едно от най-сериозните предизвикателства пред системите на общественото здравеопазване. Увеличаването на дела на лицата над 80 години води до нарастване на хроничните заболявания, функционалните ограничения и невродегенеративните състояния, сред които деменцията заема водещо място. Пациентите с деменция се характеризират с повишена уязвимост към инфекции, по-тежко протичане на заболяванията и по-висок риск от усложнения.

В този контекст противогрипната ваксинация се разглежда като ключов инструмент на общественото здраве за намаляване на предотвратимата заболяемост и смъртност. Въпреки това, оценката на ефективността на ваксината при много възрастни пациенти с деменция остава методологично предизвикателна. Наличието на имуностареене, висока коморбидност, полимедикация и функционален спад може да модифицира имунния отговор и клиничните изходи, което затруднява интерпретацията на резултатите.

Допълнителна сложност възниква и при управлението на профилактичните програми. Решенията за ваксинация при пациенти с напреднала възраст често се влияят от индивидуални здравни характеристики, организационни фактори и здравнополитически механизми. Това поставя въпроса за необходимостта от комплексен анализ, който да съчетава клинични данни с управленски и общественоздравни аспекти.

В национален контекст данните относно ефективността на противогрипната ваксинация при пациенти над 80 години с деменция са ограничени. Липсата на достатъчно популационни анализи затруднява формулирането на прецизни препоръки и

оптимизирането на имунизационните стратегии. Това обуславя научната и практическата значимост на настоящото изследване.

Настоящият дисертационен труд е насочен към запълване на тази празнина чрез оценка на връзката между ваксинационния статус и ключови здравни показатели – заболяемост от пневмония, честота на хоспитализации и необходимост от антибиотично лечение – при популация от пациенти на възраст ≥ 80 години с деменция. Получените резултати имат потенциално значение както за клиничната практика, така и за управлението на профилактичните програми в общественото здраве.

Цел, задачи и методи

Целта на изследването е да се оцени ефикасността на ваксинацията срещу грип при лица на 80-годишна възраст и по-възрастни с деменция в сравнение с неваксинирана група по отношение на заболяемост, нива на хоспитализация и предотвратяване на страдание за пациентите и техните семейства.

Това изследване ще определи върху кого трябва да се съсредоточи здравната система сред възрастните хора в риск, за да се осигури ефективен отговор на ваксинацията срещу грип и да се предотвратят страданията на пациентите и функционалният и когнитивен спад при възрастните хора с деменция.

Изследователски хипотези

Формулирани са следните изследователски хипотези:

H1: Честотата на заболяванията, на хоспитализациите и тяхната продължителност при ваксинирани срещу грип (група с ваксинация срещу грип) настанени в институции пациенти в напреднала възраст и с тежка деменция (над 80 години) са с по-ниски нива или по-кратки хоспитализации в сравнение с

контролната група (пациенти с тежка деменция, които не са ваксинирани срещу грип).

H2: Пациентите със същите диагнози и подобно медицинско състояние не желаят да се ваксинират срещу грип поради различни причини, включително тежка реакция към ваксината в предходни години или по-леко протичане на грипното заболяване в миналото и без натоварване на здравната система.

Задачи

За постигане на поставената цел бяха формулирани следните изследователски задачи:

1. Да се извърши анализ на демографските и клиничните характеристики на изследваната популация от лица ≥ 80 години с деменция.
2. Да се установи нивото на ваксинално покритие срещу грип в изследваната група и неговото разпределение според съпътстващите хронични заболявания.
3. Да се анализира честотата на диагностицирана пневмония в

зависимост от ваксинационния статус.

4. Да се оцени честотата на хоспитализациите и честотата на предписване на антибиотично лечение при ваксинирани, частично ваксинирани и неваксинирани пациенти.

5. Да се анализира икономическата ефективност на противогрипната ваксина за здравната система

Дизайн на изследването

За да се докажат изследователските хипотези, ще бъде проведено проучване тип „случай-контрола“. Това е наблюдателно проучване, в което две съществуващи групи, различаващи се по резултат, се идентифицират и сравняват въз основа на някакъв предполагаем причинно-следствен атрибут. По-конкретно, първата група („случай“) ще включва възрастни пациенти с тежка деменция, които са били ваксинирани срещу грип през последните пет години, докато втората група („контрола“) ще включва възрастни пациенти с тежка деменция, които не са били ваксинирани срещу грип през последните пет години.

Изследвана популация

Настоящото проучване включва пациенти на 80 или повече години, диагностицирани с тежка деменция, които са под наблюдението на медицински и сестрински персонал в домашна хоспитализация. Пациентите ще бъдат разделени на групи от по 5 години: 80-85, 86-90, 91-95 и 95-100 години.

Ще бъдат събрани медицински досиета на тези пациенти и кохортата ще бъде разделена и анализирана в следните групи:

Група 1: Пациенти с диагноза деменция и диабет, които са получили ваксина срещу грип.

Група 2: Пациент с диагноза деменция и диабет, който не е получил ваксина срещу грип.

Група 3: Пациент с диагноза деменция и бъбречна недостатъчност, получил ваксина срещу грип.

Група 4: Пациент с диагноза деменция и бъбречна недостатъчност, който не е получил ваксина срещу грип.

Група 5: Пациент с диагноза деменция и сърдечна недостатъчност, получил ваксина срещу грип.

Група 6: Пациент с диагноза деменция и сърдечна недостатъчност, който не е получил ваксина срещу грип.

За това изследване е използван софтуерът G-power, за да се изчисли размерът на извадката, със следните допускания:

1. Грешка от тип 1 от 5%
2. Минималната мощност от 80%
3. Статистически модел на еднофакторен ANOVA за тестване на основните изследователски хипотези
4. 6 групи
5. Умереният размер на ефекта за разликите между групите ($\eta^2 = 0,20$). Изчислението даде необходим размер на извадката от 416 пациенти, с минимум 52 пациенти във всяка от осемте подгрупи.

F тестове - ANCOVA: Фиксирани ефекти, основни ефекти и взаимодействия. Анализ: Априори: Изчисляване на необходимия размер на извадката.

Вход: Размер на ефекта $f=0,2$

α err prob=0,05. Степен $(1-\beta$ err prob)=0,8. Числител $df = 10$.

Брой групи=6. Брой ковариати =1.

6. Резултат:

Общ размер на извадката = 41

Инструменти и мерки

7. Фонови демографски променливи :

Следните демографски променливи ще бъдат събрани, за да се характеризира изследваната популация:

Пол (мъж/жена)

Възраст (години)

Зависими (резултатни) и независими променливи

Независими променливи: Ваксини срещу грип. Основната независима променлива в това проучване е ваксинацията срещу грип, което означава пациенти, които са получили ваксинация срещу грип, в сравнение с пациенти, които не са получили ваксинация срещу грип. Освен това ще бъдат събрани данни за датите на ваксинациите срещу грип.

Зависими променливи: Заболяемост и заболявания. Основната зависима променлива в това проучване е разнообразие от фонови заболявания и тежка деменция.

Хоспитализации: Брой, честота и продължителност на всяка хоспитализация. Информацията за хоспитализациите ще бъде събрана по време на грипния период. Ще бъдат проверени

изписващите писма на пациента в периода, свързан с причината за хоспитализацията и броя на дните на хоспитализация.

Запитвания до лекаря за домашна хоспитализация с диагноза пневмония и прилагане на антибиотично лечение по време на грипния сезон.

Замъгляващи фактори

За да се оценят надеждните връзки между противогрипните ваксини и заболяемостта, ще се събере информация относно променливите, които биха могли да повлияят на тази основна връзка. По-конкретно, ще се измерят следните променливи:

Фоново заболяване: Ще се събере информация относно следните фонови заболявания, като диабет, хронична бъбречна недостатъчност и хронично сърдечно заболяване сред пациенти с тежка деменция.

Статистически методи

Данните бяха въведени в SPSS версия 27. Първо, беше изготвена описателна статистика, използвайки честоти (N/%) за категорични променливи (напр. пол) и средни стойности, стандартни отклонения и медиани за непрекъснати променливи (напр. възраст). Всички променливи бяха тествани за нормално

разпределение, използвайки процедурите на Шапиро-Уилк. За да оценим разликите между групите в изходните фонове характеристики, използвахме тестове на Хи-квадрат за категорични променливи и тестове на Крускал-Уолис за непрекъснати променливи. В случай на значителни разлики в някои фонове характеристики, ние статистически контролирахме тези променливи в усъвършенстваните модели.

За да оценим разликите между групите в зависимост от ваксинацията срещу грип и деменцията, използвахме тестове на Kruskal Wallis за всеки резултат поотделно (заболяемост, заболявания и хоспитализации).

Накрая, за да оценим ефектите от ваксинацията срещу грип и деменцията върху основните резултати, като контролираме евентуални обръкващи фактори, използвахме многовариантни модели. По-конкретно, използвахме няколко линейни регресии, за да предскажем заболяемостта, заболяванията и хоспитализациите според основните демографски и клинични характеристики. Р-стойността за всички анализи е 5%.

Хронология

Проследяване на пациенти с деменция през последните 5 години (2018-2023) и изследване на случващото се четири месеца след ваксинацията срещу грип (грипен сезон и период на ефикасност на ваксината). Мониторинг на броя на лекарските запитвания, броя на дните на хоспитализация и полученото антибиотично лечение по това време. Данните за пациентите ще бъдат взети от компютъризирани медицински досиета в общността след одобрение от ръководителите на отделения и съобразени с одобренията от Хелзинкския Комитет правила. Ще бъдат взети предвид данни, включително предишни заболявания на пациентите, пациенти с диагноза напреднала деменция и възраст над 80 години, и ще се провери дали са ваксинирани срещу грип. Освен това ще се вземат предвид основните съпътстващи заболявания на пациента, броят на дните на хоспитализация в болница с диагноза пневмония и броят на посещенията при семеен лекар при домашна хоспитализация с диагноза пневмония с антибиотично лечение. Всички данни относно хоспитализацията и лекарските посещения при домашни хоспитализации по време на периода на ваксинация срещу грип в Израел.

Разрешения за провеждане на изследванията

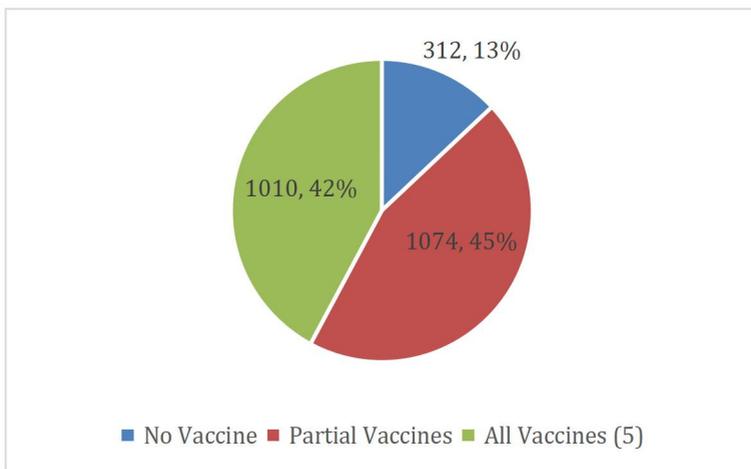
Необходимите разрешения за провеждане на изследователското проучване:

1. Официални разрешения от Домашните грижи на Купат Холим Меухедет.
2. Хелзинкският комитет и Етичният комитет.

СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

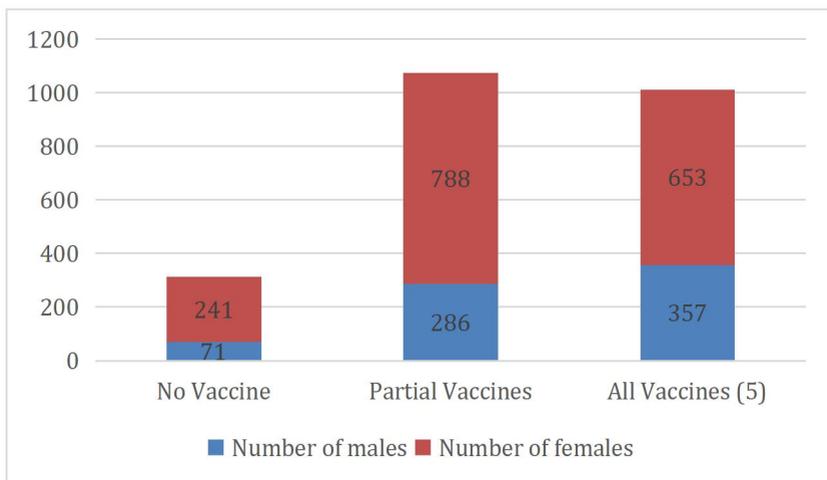
Резултати

В настоящото проучване са участвали 2396 души, съгласно следното разпределение: 312 изобщо не са били ваксинирани, 1074 са получили частични ваксини (нередовно имунизирани през годините) и 1010 са били напълно ваксинирани (фигура 5, таблица 1). Средната възраст във всяка от трите групи е била 85 години.



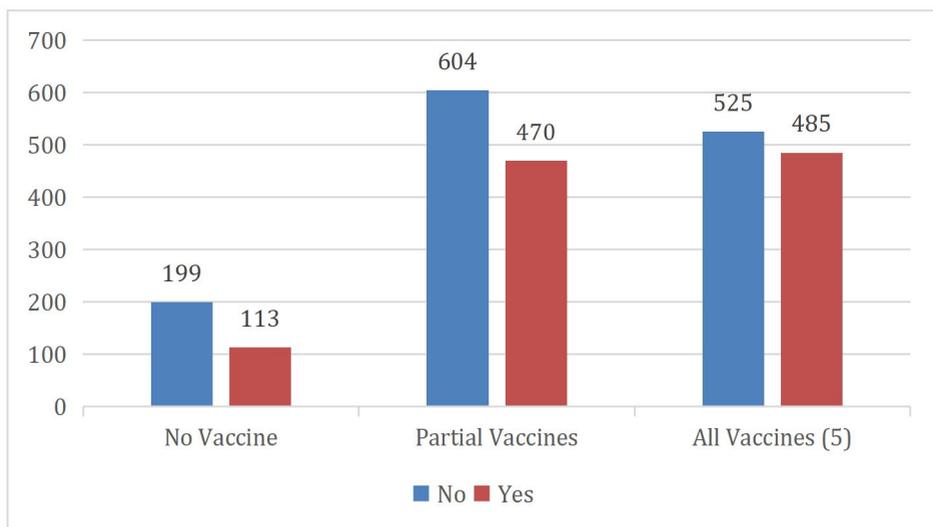
Фигура 5. Разпределение на участниците по ваксинационен статус.

Абсолютният брой на жените във всяка група е по-голям от броя на мъжете: 71 мъже и 241 жени изобщо не са ваксинирани, 286 мъже и 788 жени са само частично ваксинирани, а 357 мъже и 653 жени са напълно ваксинирани (фигура 6, таблица 1).



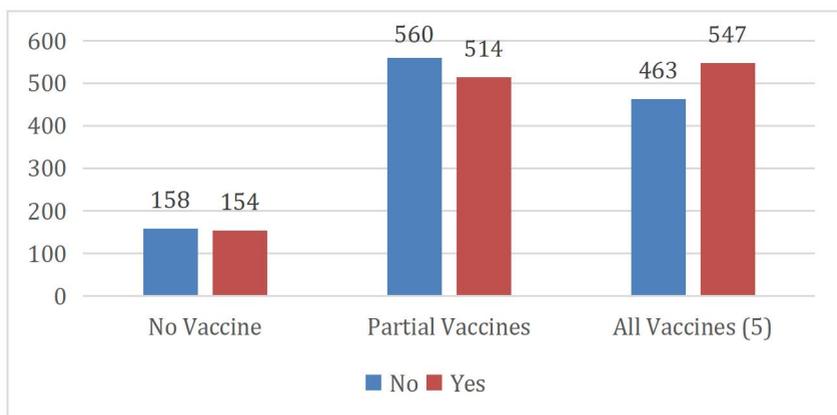
Фигура 6. *Разпределение по пол на участниците в проучването по групи*

Сред 312-те участници, които изобщо не са били ваксинирани, 113 са имали диабет (36,22%), сред 1074-те участници, които са били частично ваксинирани, 470 са имали диабет (~ 43%), а сред 1010-те участници, които са били напълно ваксинирани, 485 са имали диабет (48,02%). Само 10% от заболялите с диабет не са имунизирани (фигура 7, таблица 1).



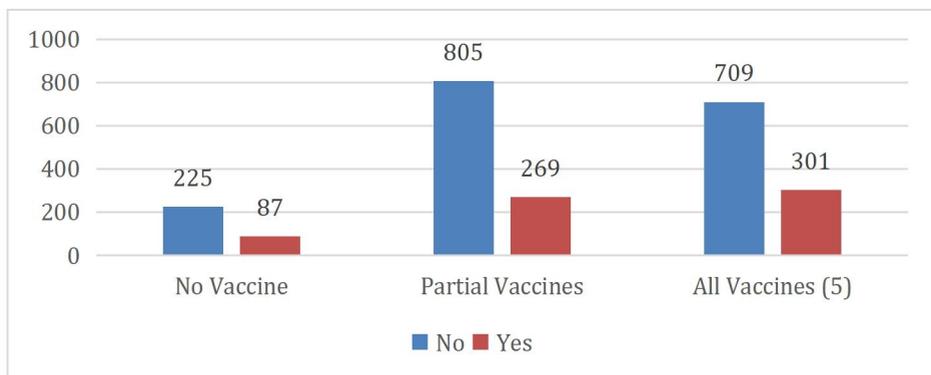
Фигура 7. Брой пациенти с диабет във всяка група.

Сред 312-те участници, които изобщо не са били ваксинирани, 154 са имали исхемична болест на сърцето (49,36%), сред 1074-те участници, които са били частично ваксинирани, 514 (47,86%) са имали исхемична болест на сърцето, а сред 1010-те участници, които са били напълно ваксинирани, 547 (53,67%) са имали исхемична болест на сърцето. Само 12,67% от заболялите с ИБС не са имунизирани. (фигура 8, таблица 1).



Фигура 8. Брой пациенти с исхемична болест на сърцето във всяка група

Сред 312-те участници, които изобщо не са били ваксинирани, 87 (27,88%) са страдали от бъбречна недостатъчност, сред 1074-те участници, които са били частично ваксинирани, 269 са имали това заболяване, а сред 1010-те участници, които са били напълно ваксинирани, 301 са страдали от бъбречна недостатъчност. Само 13,24% от заболялите с бъбречна недостатъчност не са имунизирани. (фигура 9, таблица 1).



Фигура 9. Брой пациенти с бъбречна недостатъчност във всяка група.

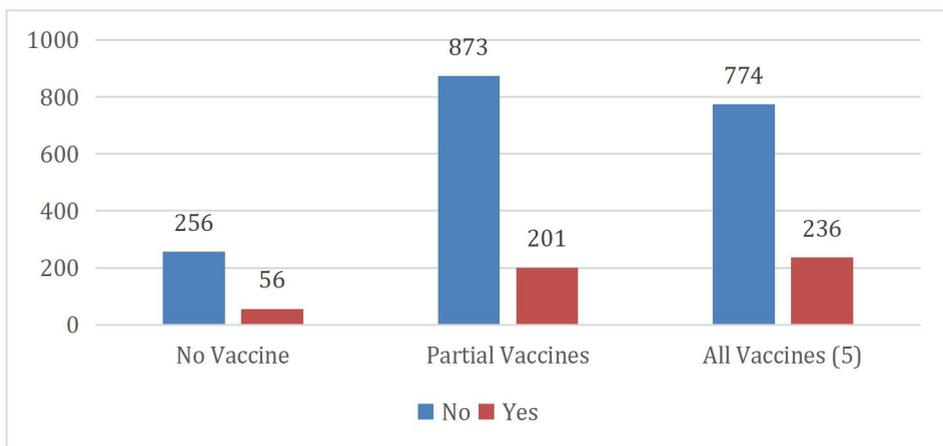
Демографските и клиничните изходни характеристики са обобщени за кохортите пациенти в таблица 1.

Таблица 1. Демографски и клинични изходни характеристики на участниците в проучването.

Ваксинационен статус - ваксинирани	Без	Частично	Напълно
Брой участници	312	1074	1010
Средна възраст	85.36	85.35	85.05
Брой мъже	71	286	357
Брой женски	241	788	653
Диабет	113	470	485
Исхемична болест на сърцето	154	514	547
Бъбречна недостатъчност	87	269	301

Изглежда, че пациентите с диабет, както и пациентите с исхемична болест на сърцето и пациентите с бъбречна недостатъчност, имат по-висока склонност да се разболяват от грип (съответно Р-стойност < 0,001, Р-стойност = 0,014, Р-стойност = 0,05).

Сред 312-те участници, които изобщо не са били ваксинирани, 56 са били диагностицирани с пневмония (17,95%), сред 1074-те участници, които са били частично ваксинирани, 201 са имали пневмония (18,72%), а сред 1010-те участници, които са били напълно ваксинирани, 236 са страдали от пневмония (23,3%) (фигура 10, таблица 1).



Фигура 10. Броят на участниците, на които е поставена диагноза пневмония, във всяка група.

P-стойността на статистическия тест Хи-квадрат е: 0,015, което означава, че има значителна разлика между трите групи по отношение на диагнозата пневмония.

Установява се статистически значима разлика между мъжете и жените по отношение на заболяемостта от пневмония ($p=0,0007$).

Установена е също така значителна разлика между пациенти с бъбречна недостатъчност и участници без бъбречна недостатъчност по отношение на заболяемостта от пневмония (P-стойност $< 0,0001$).

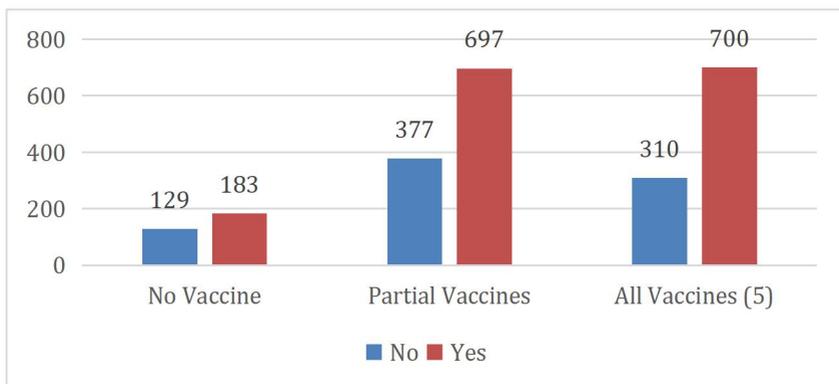
Предполагаме, че участникът, който е получил рецепта, е приемал лекарството според препоръките на лекаря. За това проследихме броя на издадените рецепти във всяка група.

Сред 312-те участници, които изобщо не са били ваксинирани, 183 от тях са получили рецепта за антибиотик (58,65 %), сред 1074-те участници, които са били частично ваксинирани, 697 са получили рецепта (64,9 %), а сред 1010-те участници, които са били напълно ваксинирани, 700 са получили рецепта (69,31 %) (фигура 11, таблица 2). P-стойността на статистическия тест Хи-

квадрат е: 0,0015 , което означава, че има значителна разлика между трите групи по отношение на броя на дадените рецепти.

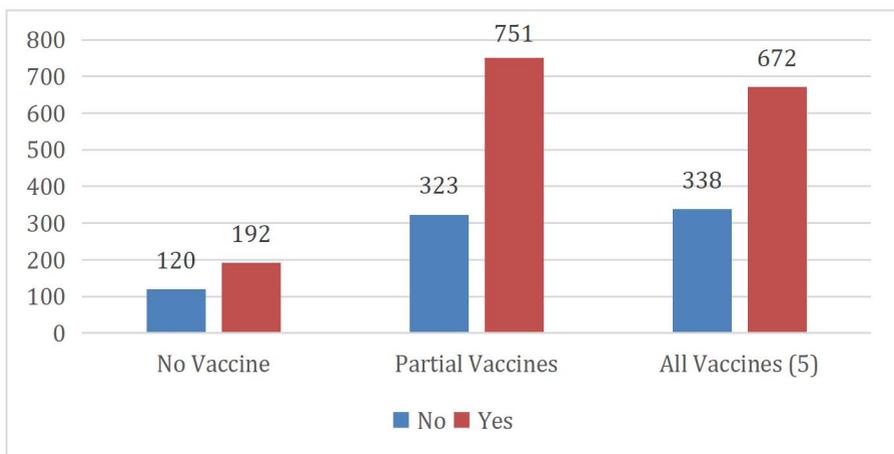
Таблица 2. Разпределение на издадените рецепти във всяка група.

Изписана	без	със
Без ваксина	129	183
Частично ваксинирани	377	697
Всички ваксинирани	310	700



Фигура 11. Броят на издадените рецепти във всяка група.

Накрая, за да видим връзката между ваксиналния статус и честотата на приема в болница, анализираме броя на хоспитализациите. Сред 312-те участници, които изобщо не са били ваксинирани, 192 са били хоспитализирани (61,5%), сред 1074-те участници, които са били частично ваксинирани, 751 са били в болница (69,9%), а сред 1010-те участници, които са били напълно ваксинирани, 672 са били в болница (66,53%) (фигура 12, таблица 3). Р-стойността на статистическия тест Хи-квадрат е: 0,0154 , което означава, че има статистически значима разлика между трите групи по отношение на броя на приема в болница.



Фигура 12. Брой на хоспитализациите във всяка група.

Таблица 3. Брой на хоспитализациите във всяка група.

Хоспитализирани	не	да
Без ваксина	120	192
Частични ваксини	323	751
Всички ваксини (5)	338	672

Дискусия

Грипната инфекция е водеща причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб, налагайки значителна здравна тежест. Въпреки че обикновено се проявява със симптоми като треска, мускулни болки и инфекции на дихателните пътища, които обикновено отшумяват бързо, сезонният грип може да се прояви и като тежко, животозастрашаващо заболяване, изискващо хоспитализация, повлияно от вирусни и свързани с гостоприемника фактори. Заболяемостта и смъртността се увеличават значително от вторични бактериални инфекции или коинфекции, като бактериалната пневмония (често причинена от *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или *Haemophilus influenzae*). Това е често срещано и смъртоносно усложнение, като лицата на 65 и повече години понасят най-голяма тежест. Освен белодробните проблеми, грипът може да засегне и други органи и системи, което води до сърдечно-съдови събития, обостряне на хронични заболявания, миозит или рабдомиолиза и неврологични усложнения. Клиничното въздействие на грипа засяга непропорционално уязвимите групи от населението, включително възрастните хора и тези с множество хронични заболявания или имунодефицит. Ключови

рискови фактори за повишена заболяемост и смъртност от грип включват възрастта (с по-висок риск от смърт и хоспитализация при лица над 65 години или при деца под 5 години), бременност, хронични незаразни заболявания, имунокомпрометирани състояния, всякакви съпътстващи заболявания и генетична предразположеност. Най-ефективната стратегия за предотвратяване на грип е ваксинацията и тя се препоръчва за възрастни хора в много развити страни. Точният мащаб на ползата от тази имунизационна стратегия сред възрастните хора обаче остава тема на значителен дебат. Оценките за ефективността на противогрипната ваксина (IVV) варират значително, тъй като се основават на проучвания с различен дизайн и резултати (Javanian , 2021).

Хората с диабет се считат за високорискова група за тежки усложнения, свързани с грипа, което кара СЗО и основните здравни организации да препоръчват ваксинация срещу грип за тях. Изследванията показват, че пациентите с диабет имат по-висока заболяемост и по-тежки форми на грип. Диабетът е признат рисков фактор за преждевременна смърт от различни инфекции, често допринася за придобита в обществото

пневмония и увеличава риска от тежка бактериемия с патогени като *S. pneumoniae*.

Въпреки че точните механизми не са напълно изяснени, хипергликемията и гликемичните флуктуации при диабетици могат да изострят бактериалните и вирусните инфекции. Тези механизми включват имуносупресивни ефекти, повишени нива на глюкоза в дихателните пътища, намалена белодробна функция, засилено производство на цитокини и свръхекспресия на адхезионни молекули в белодробните ендотелни клетки. Освен това, съпътстващите заболявания, разпространени при диабетици, като сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), хронично бъбречно заболяване и затлъстяване, допринасят за повишената тежест на грипните инфекции. Свързаните с грипа нежелани реакции при диабетици често произтичат от въздействието на вирусните инфекции върху сърдечно-съдовата система.

Мета-анализ на 34 обсервационни проучвания, сравняващи усложнения от грип при хора със и без диабет, установи, че грипът води до по-тежки усложнения при хора с диабет. Освен това, анализът показва, че ваксинацията срещу грип е ефективна за предотвратяване на клинично значими резултати при възрастни с диабет (Dicembrini , 2023) . Нашите резултати са в

съответствие с известната литература по отношение на високата склонност към заболяване от грип сред пациенти с диабет. Установява се статистически значимо по-висока заболяемост от грип при пациентите с диабет, в сравнение с тези без диабет ($p < 0.001$).

Пациентите с бъбречна недостатъчност са също така изложени на висок риск от усложнения, свързани с грип, и трябва да получават ежегодни ваксинации срещу грип, както е препоръчано от здравните власти. Пациентите с терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) показват компрометирани вродени и адаптивни имунни функции, с дефекти в В- и Т-клетъчната активност и активирането на комплемента. Допринасящите фактори включват уремия, обемно претоварване, недохранване, натрупване на желязо и съпътстващи заболявания, всички от които водят до имунна дисфункция, системно възпаление и оксидативен стрес. Тези състояния отслабват защитните сили на гостоприемника, което води до по-висока честота и по-тежко прогресиране на инфекциозни заболявания сред пациенти с ТБН. Освен това, пациентите на диализа са изправени пред повишени нива на хоспитализация и смъртност в сравнение със здрави индивиди. Проучванията за имуногенност показват, че имунният отговор

към противогрипните ваксини като цяло е по-нисък при пациенти с ТБН в сравнение със здрави индивиди. Някои проучвания обаче съобщават за благоприятни резултати от ваксинацията при пациенти с хронично бъбречно заболяване, включително намаляване на общата и сърдечно-съдовата смъртност, хоспитализациите и приема в интензивно отделение (Zou, 2022) .

Систематичен преглед и мета-анализ установиха, че пациентите с бъбречна недостатъчност са имали по-лоши клинични резултати при заболяване от грипна пневмония, включително по-висока смъртност (Arranz-Herrero, 2023). Тези данни съвпадат и с нашите, тъй като установихме, че пациентите с честотата на грип е статистически значимо по-висока при пациенти с бъбречна недостатъчност, в сравнение с участниците без бъбречна недостатъчност ($p = 0,05$). Пациентите, страдащи от бъбречна недостатъчност в нашето проучване, също са имали по-висока честота на пневмония, което е в съответствие с известната литература, където смъртността, свързана с пневмония, при пациенти с ХБН е 14 до 16 пъти по-висока от тази на общата популация (Chou, 2014; Pant, 2021).

Ишемичната болест на сърцето (ИБС) е водеща причина за смърт в световен мащаб. Изследванията показват значителна и клинично значима връзка между грипа и сериозните сърдечно-съдови събития. Например, едно проучване установи, че хората са шест пъти по-склонни да получат инфаркт през седмицата след инфекция с грипен вирус в сравнение с други периоди от годината. Както експериментални, така и наблюдателни проучвания показват, че грипната инфекция може директно да засегне сърцето. Реакцията на организма към инфекцията може да повиши нивата на възпалителни медиатори и да активира имунните клетки, което може да причини увреждане в цялото тяло, извън дихателната система. Въпреки тези открития, точният принос на грипната инфекция към смъртността от ИБС не е добре установен, а ролята на ваксинацията срещу грип за предотвратяване на заболяемостта и смъртността, свързани с ИБС, все още е неясна (Kwong, 2018).

Доказателствата сочат, че ваксинацията срещу грип намалява сериозните сърдечно-съдови събития при пациенти с коронарна болест на сърцето. Ползата е още по-голяма за тези, наскоро диагностицирани с остър коронарен синдром, като на всеки 36 ваксинирани лица се предотвратява една смърт от сърдечно-съдови заболявания. Освен това, тази полза не се намалява от

риска от сериозни нежелани събития, свързани с ваксината срещу грип (Kwong, 2018).

В първото многонационално рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, изследващо ефекта на стандартна доза ваксина срещу грип върху резултатите при пациенти със сърдечна недостатъчност, проведено в 30 болници в 11 държави с 5129 участници, това проучване установи, че смъртността от всякаква причина и пневмонията са по-ниски в групата, ваксинирана срещу грип (Loeb, 2022).

Тези данни съвпадат и с нашите, тъй като установихме, че пациентите с ИБС са боледували от грип много повече от участниците без ($p = 0,014$).

Нашите резултати не съвпадат напълно с данните от литературния обзор:

По отношение на диагнозата пневмония участниците, които изобщо не са били ваксинирани, са по-рядко диагностицирани с такава (17,95%), докато участниците, които са били напълно ваксинирани, са диагностицирани с пневмония най-често (23,3%).

Що се отнася до хоспитализация, участниците, които изобщо не са били ваксинирани, са имали най-ниска вероятност да бъдат

настанени в болница (61,5%), докато участниците, които са били напълно ваксинирани, са имали по-висока вероятност да бъдат хоспитализирани (66,53%). Участниците, които са били частично ваксинирани, са имали най-висока вероятност да бъдат хоспитализирани (69,9%).

По критерий предписване на лекарства има корелация с тенденцията за диагностициране на пневмония: участниците, които изобщо не са били ваксинирани, са имали най-ниска вероятност за диагностициране на пневмония, и най-нисък процент на предписване на лекарства (58%), докато участниците, които са били напълно ваксинирани, са имали най-висока вероятност да бъдат диагностицирани с пневмония и най-висок процент на предписване на лекарства (69%). Сред 312-те участници, които изобщо не са били ваксинирани, 183 от тях са получили рецепта за антибиотик (58,65%), сред 1074-те участници, които са били частично ваксинирани, 697 са получили рецепта (64,9%), а сред 1010-те участници, които са били напълно ваксинирани, 700 са получили рецепта (69,31%). Р-стойността на статистическия тест Хи-квадрат е: 0,0015, което означава, че има значителна разлика между трите групи по отношение на броя на издадените рецепти.

Разглеждайки хоспитализациите, виждаме протеворечиви резултати: най-висока честота е установена сред частично ваксинираните (69,9%), докато най-ниска честота е установена сред неваксинираните (61,5%). Тъй като Р-стойността на този параметър е $> 0,05$, я считаме за незначителна.

Нашите резултати не съвпадат с тези на други автори, тъй като честотата на пневмония сред напълно ваксинираните е най-висока (23,3%), докато най-ниска честота е наблюдавана сред възрастни участници, които изобщо не са били ваксинирани (17,95%). Тези резултати са в противоречие с по-голямата част от известната литература, която отбелязва, че ваксината предпазва от пневмония (Newall, 2024; Yeh, 2019; Neo, 2018; Li, 2022; Suzuki, 2019).

Прави впечатление, че много от участниците, които изобщо не са били ваксинирани, са ултраортодоксални. Това донякъде може да обясни някои разлики в нашия резултат и литературата. Съществува забележително несъответствие между ултраортодоксалната еврейска общност и останалото еврейско население по отношение на превантивните здравни практики. Ултраортодоксалната общност като цяло извършва по-малко превантивни действия и ваксинации за сезонни

заболявания като грип. Въпреки тези социокултурни бариери, здравните показатели сочат, че ултраортодоксалните имат по-ниски нива на смъртност и по-добро общо здраве в сравнение с общото израелско население (Pinchas-Mizrachi, 2024). Тази констатация се запазва независимо от поведенчески особености в начин на живот и фактори като тютюнопушене, консумация на алкохол, физическа активност, социално-икономически статус и социална подкрепа. В проучване на предимно американски еврейски участници, вярата в Бог и спазването на религиозните традиции са свързани с по-ниски нива на депресивни симптоми, за разлика от тези с липса на вяра в Бог. Допускаме, че религиозността може да подобрява психичното здраве (Eilat-Adar, 2022). Това, че е индивидът е религиозен, може да понижи нивото на стреса. Известно е, че липсата на стрес подобрява имунитета като цяло, което да осигури по-добра защита от болести и по-добри нива на възстановяване в сравнение със светските пациенти. Това частично може да обясни, защо групата, която изобщо не е била ваксинирана, е имала по-добри резултати по отношение на по-ниска заболяемост от грип и хоспитализации. Не трябва да пренебрегваме и факта, че ортодоксалните групи са с по-ограничени контакти от останалото население.

Правдоподобно обяснение за неефективността на ваксините се крие в имунния отговор сред възрастното население. С напредване на възрастта имунният им отговор към грипните ваксини отслабва, което увеличава податливостта им към тежки заболявания. Неотдавнашно проучване разкрива, че част от тази намалена защита се дължи на намален отговор от страна на В-клетките, ключови играчи в имунната система. Грипните ваксини обикновено инструктират В-клетките да се насочват към протеини, наречени хемаглутиници, които се намират на повърхността на вируса и улесняват инфекцията. За да изследват влиянието на възрастта върху ваксинационния отговор, изследователите анализираха РНК активността на хемаглутинин-насочващите В-клетки от 20 индивида от различни възрастови групи, които са получили специфична грипна ваксина. Проучването установи, че участниците над 65 години произвеждат по-малко хемаглутинин-специфични В-клетки и антитела срещу тези протеини в сравнение с по-младите индивиди. Изследователите отдават този спад на промени в зародишния център, микроскопична структура в лимфната тъкан, решаваща за имунния отговор. Следователно, тези открития могат да обяснят нашите неинтуитивни резултати и могат да насочат разработването на бъдещи ваксини, насочени

към осигуряване на стабилна защита във всички възрастови групи (Burton, 2022).

Предложено е използването на адювантни и високодозови ваксини за подобряване на имунния отговор при пациентите, така че е възможно да се увеличи ефикасността на ваксинацията (Moni, 2023).

Друг замъгляващ фактор са лекарства за хроничните заболявания, които могат да променят ефикасността на противогрипната ваксина. Участниците са в напреднала възраст и са приемали няколко лекарства, които могат да повлияят на ефикасността на противогрипната ваксина. Има значителни доказателства, изследващи връзката между терапевтичните лекарства и риска от пневмония. Клиницистите трябва да бъдат внимателни, когато лекуват възрастни пациенти с множество хронични заболявания, които вече приемат няколко предписани лекарства. Препоръчителният подход за лечение на тези пациенти е да се сведе до минимум броят на предписанията и, където е възможно, да се прекратят всички, които може да се считат за неподходящи (Marchina, 2019, Liapikou, 2018).

Друг въпрос, върху който трябва да се съсредоточи вниманието, е ясното дефиниране на първичните резултати в изследванията,

тъй като те могат да бъдат честотата на грип или пневмония, обхватът на антибиотичното лечение или дори смъртността. Всеки критерий може да доведе до различни заключения относно точната роля на ваксинацията срещу грип в предотвратяването на тези заболявания.

Много важни са аргументите (настойчивостта) от страна на медицинските специалисти за имунизации, когато пациентът е в привидно добро здраве. Логично е пациентите с повече хронични заболявания и техните роднини да се съгласят лесно за прилагане на противогрипна ваксина. Това може да се отрази на резултатите за ефективността поради намаления имунен отговор при пациенти с по-увредено здраве.

Бихме искали да подчертаем, че грипната инфекция може да увеличи риска от вторични бактериални инфекции като пневмония и отит, които след това изискват антибиотично лечение (Morris, 2017), така че е невъзможно да се пренебрегнат документираните ползи от противогрипната ваксина, която е свързана с малък потенциал за причиняване на тежки вреди и незначителни разходи в сравнение с болничните грижи, свързани с грип, при сериозни лекарствени събития.

Изводи:

Настоящият дисертационен труд изследва ефективността на противогрипната ваксинация при лица на възраст ≥ 80 години с деменция чрез анализ на връзката между имунизационния статус, заболяемостта, честотата на хоспитализациите и необходимостта от медикаментозно лечение. Основната цел бе да се оцени ролята на ваксинацията като инструмент на общественото здраве за ограничаване на усложненията и функционалния спад при една особено уязвима популация. В периода на изследваните 5 години всички пациенти с диагноза напреднала деменция и възраст над 80 години в Израел са получавали противогрипна ваксина редовно всяка година в 42,15% и само 13,02% не са били имунизирани. Получените резултати показват високо ваксинално покритие сред пациентите с хронични заболявания, съответстващо на препоръките на международните здравни организации за приоритетна имунизация на рисковите групи, което варира от 86,76 до 90% при различните заболявания (вкл. захарен диабет, исхемична болест на сърцето и бъбречна недостатъчност). Същите тези пациенти са под половината от групата на неваксинираните вариращи при различните хронични заболявания от 27,88% до 49,36%.

Установено е, че значителна част от пациентите с напреднала деменция са получавали ежегодна противогрипна ваксинация, което отразява добрата организация на профилактичните здравни грижи в изследваната популация. Анализът на заболяемостта от пневмония показва статистически значими различия между изследваните групи, като честотата варира между 17,95% и 23,3%. Независимо от това, разликите остават относително малки и не позволяват еднозначно заключение относно директния протективен ефект на ваксинацията върху честотата на пневмония в рамките на наблюдавания период. Има значителна статистическа разлика между трите групи по отношение на броя на издадените лекарствени рецепти. Неваксинираните в 58,65 % са получили предписание за антибиотик, частично ваксинираните в 64,9 %, а сред 1010-те участници, които са били напълно ваксинирани - 69,31%. Подобна тенденция се наблюдава и при хоспитализациите, при които установените различия не достигат статистическа значимост. За разлика от това, се установява статистически значима зависимост между ваксинационния статус и честотата на предписване на антибиотично лечение, като най-висок дял рецепти е предписван при напълно ваксинираните пациенти. Този

резултат вероятно отразява влиянието на замъгляващи фактори, включително по-висока коморбидност и по-лошо общо здравословно състояние при пациентите, които по-често се подлагат на ваксинация.

Получените резултати подчертават сложния характер на оценката на ефективността на противогрипната ваксина при много възрастни пациенти с деменция. Влошеният имунитет, множество съпътстващи заболявания и различия в здравния статус оказват съществено влияние върху клиничния изход и могат да модифицират наблюдавания ефект от имунизацията. Това обяснява и частичното несъответствие между отделните показатели и публикуваните международни данни.

Въпреки противоречивите резултати по отношение на някои клинични показатели, анализът потвърждава значението на противогрипната ваксинация като безопасна и потенциално полезна профилактична интервенция при възрастни пациенти с хронични заболявания и деменция. Данните от настоящото изследване подкрепят необходимостта от продължаване на имунизационните програми, като същевременно подчертават нуждата от по-прецизни бъдещи проучвания с ясно дефинирани крайни показатели и контрол върху замъгляващите фактори.

Приноси на дисертационния труд

I. Теоретични приноси

1. Разширени са научните знания относно ефективността на противогрипната ваксинация при популация от лица на възраст над 80 години с деменция чрез интегриране на епидемиологични, клинични и социално-медицински показатели в рамките на общественото здраве.
2. Обоснована е необходимостта оценката на ваксиналните програми при много възрастни пациенти да се извършва чрез комплексен подход, включващ не само заболяемост и хоспитализации, но и индикатори, свързани с функционален спад, медикаментозна консумация и здравна уязвимост.
3. Допълнено е научното разбиране за влиянието на имуностарееенето, коморбидността и социално-здравните фактори върху наблюдаваната ефективност на профилактичните интервенции при възрастни хора с деменция.

II. Методологични приноси

1. Приложен е комплексен аналитичен модел за оценка на ефекта от противогрипната ваксинация, базиран на сравнение между ваксинирани, частично ваксинирани и неваксинирани групи в реална популационна среда.

2. Въведен е подход за използване на индиректни индикатори за здравни резултати (честота на антибиотично лечение, диагностицирана пневмония и хоспитализации) като инструмент за оценка на ефективността на профилактични програми в условията на реалната медицинска практика.

3. Демонстрирана е приложимостта на наблюдателни популационни данни за анализ на интервенции в общественото здраве при групи с висока степен на медицинска и социална уязвимост.

III. Научно-приложни приноси

1. Идентифицирани са фактори, влияещи върху ваксиналното покритие при възрастни пациенти с хронични заболявания и деменция, което създава основа за оптимизиране на профилактичните политики в здравната система.

2. Показано е, че интерпретацията на резултатите от ваксинационни програми може да бъде повлияна от селекционни и здравностатусни различия между пациентските групи, което има съществено значение при планиране и оценка на национални имунизационни стратегии.

3. Предоставени са доказателства за необходимостта от индивидуализиран подход при прилагане на профилактични интервенции сред много възрастни пациенти, отчитащ степента на коморбидност и функционално състояние.

IV. Практико-приложни приноси

1. Предложени са насоки за подобряване на управлението на профилактичните програми при възрастни хора чрез по-активна роля на медицинските специалисти при вземането на решения за имунизация.

2. Получените резултати могат да бъдат използвани при разработване на стратегии за намаляване на усложненията, антибиотичната употреба и предотвратимите хоспитализации сред възрастното население.

3. Изследването предоставя научна основа за усъвършенстване на политики, насочени към поддържане на функционалната

независимост и качеството на живот при пациенти с деменция чрез профилактични здравни интервенции.

Ограничения на изследването

Ограниченията на проучването произтичат от неговия дизайн и включват:

1. Възможност за влияние на замъгляващите фактори (коморбидност, функционален статус, социални фактори);
2. Липса на рандомизация при разпределението на пациентите по ваксинационен статус;
3. Използване на индиректни показатели за оценка на инфекциозна заболяемост;
4. Ограничена възможност за проследяване на индивидуалния имунен отговор.

Тези ограничения са взети предвид при анализа и интерпретацията на резултатите.

Заклучение:

В обобщение може да се заключи, че противогрипната ваксинация при пациенти в напреднала възраст с деменция представлява важен елемент от стратегиите на общественото здраве, но оценката на нейната ефективност изисква комплексен подход, отчитащ биологичните особености на стареенето, съпътстващите заболявания и социално-медицинските фактори, влияещи върху здравните резултати. В заключение, необходими са повече изследвания, за да се определи точната връзка между ваксинацията срещу грип и употребата на антибиотици, заболяемостта от пневмония и последващите хоспитализации. Това е важна интервенция в общественото здравеопазване, така че трябва внимателно да изведем заключенията относно точния ѝ ефект. Поради разликата в резултатите нашето проучване не може да даде оценка за икономическата ефективност от имунизациите срещу грип в конкретната популация. Незначителните разлики в заболяемостта между имунизирани и неимунизирани при изследването на тази конкретна група пациенти, както и наклоняването на везните към по-добри резултати при неимунизираните са факт. Въпреки това не можем да дадем точно становище за противогрипната ваксин, защото не можем да прогнозираме резултатите при нейното

спиране. Не сме сигурни в настойчивостта за имунизация от страна на медицинските лица. Вероятно е част от неимунизираните да са в по-добро общо здраве, което е допринесло до отказ от имунизации. За съжаление в работата не сме разгледали конкретната хоспитализация, заболяемост и смъртност от грип в основната и контролната група, което би хвърлило по-ясна светлина върху ефективността и ползата от ваксината.

В обобщение може да се заключи, че противогрипната ваксинация при пациенти в напреднала възраст с деменция представлява важен елемент от стратегиите на общественото здраве, но оценката на нейната ефективност изисква комплексен подход, отчитащ биологичните особености на стареенето, съпътстващите заболявания и социално-медицинските фактори, влияещи върху здравните резултати.

Публикации, свързани с дисертационния труд

1. Mutter P, Romem A. Association between influenza vaccine effectiveness and chronic diseases among older adults with dementia. Sci Rep. 2025 Jul 9;15(1):24702. doi: 10.1038/s41598-025-10633-7. PMID: 40634642; PMCID: PMC12241609.
2. Mutter P., Medicine Advantages of Conducting Research in Nursing Patients. Gaia College – Academy of Applied Sciences and Technology GAIA 1(3 – The Health Spectrum), 127-134