

Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на обострения у пациентов с профессиональными заболеваниями легких

Г.Л.Игнатова¹, О.В.Родионова¹, В.Н.Антонов¹, С.Г.Кандаков², Н.М.Бровман²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64;

2 – Челябинский областной центр профессиональной патологии: 454021, Челябинск, ул. Островского, 81

Информация об авторах

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (351) 908-20-71; e-mail: iglign@mail.ru

Родионова Ольга Васильевна — к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: Olgalim0505@mail.ru

Антонов Владимир Николаевич — к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист-пульмонолог Управления здравоохранения Администрации города Челябинска; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@ya.ru

Кандаков Сергей Геннадьевич — заведующий Челябинским областным центром профессиональной патологии; тел.: (351) 741-18-65; e-mail: s.kandakov@bk.ru

Бровман Нина Михайловна — врач по гигиене труда Челябинского областного центра профессиональной патологии; тел.: (351) 741-18-65; e-mail: n.brovman@mail.ru

Резюме

Пылевая патология, занимающая одно из ведущих мест в структуре профессиональных болезней, наносит существенный экономический ущерб. **Целью** исследования явилась оценка влияния пневмококковых вакцин на обострения у лиц с профессиональными заболеваниями легких (ПЗЛ). **Материалы и методы.** Проведен анализ длительного наблюдения за пациентами с ПЗЛ, привитых полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной (ППВ-23) и пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13). Оценивались число обострений ПЗЛ до и после вакцинации ППВ-23 в течение 5 лет, состояние иммунной системы организма, проводился забор крови для определения уровня антител (иммуноглобулинов (Ig) класса G 4 подклассов) к смеси полисахаридов вакцины ППВ-23 и слюны для определения уровня лактоферрина, а также уровень IgA. Оценка обострений ПЗЛ до и после вакцинации ПКВ-13 проводилась ретроспективно. **Результаты.** После вакцинации ППВ-23 число обострений достоверно снизилось к концу 2-го года, однако к концу 3-го года — увеличилось, а к концу 4-го стало достоверно выше показателей, зарегистрированных до вакцинации ППВ-23. Число обострений после ревакцинации ППВ-23 имеет тенденцию к снижению и достигает минимума к концу 2-го года, этот результат держится на протяжении 3-го года наблюдения, число обострений возрастает на 4-м и сохраняется на 5-м годах наблюдения, что объясняется отсутствием формирования клеток памяти иммунного ответа на повторное введение по сравнению с первичной вакцинацией и риском истощения пула В-клеток. После вакцинации 2 вакцинами (ППВ-23 и через 1 год — ПКВ-13) отмечено достоверно резкое снижение числа обострений к концу 1-го года после ПКВ-13; полученный результат держался на протяжении последующих 3 лет и число обострений статистически значимо снизилось к концу 4-го года. Ретроспективно проанализированы данные пациентов с пневмокониозом, которые были впервые привиты только ПКВ-13. Число обострений достоверно снизилось к концу 1-го года после вакцинации, снижение продолжалось и в последующие годы, к концу 5-го года после вакцинации достигнув аналогичного результата, полученного в группе лиц, вакцинированных ПКВ-13 и ППВ-23. **Заключение.** Увеличение продолжительности иммунитета обеспечивается конъюгацией, которая обеспечивает образование клеток памяти. В отличие от конъюгированных вакцин, вакцинация ППВ-23 не обеспечивает длительного иммунитета.

Ключевые слова: вакцинация, профессиональные заболевания легких, обострения, пневмококковая полисахаридная вакцина, пневмококковая конъюгированная вакцина.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Антонов В.Н., Кандаков С.Г., Бровман Н.М. Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на обострения у пациентов с профессиональными заболеваниями легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (4): 428–434. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-428-434

An impact of pneumococcal vaccination on exacerbations of occupational lung diseases

Galina L. Ignatova¹, Olga V. Rodionova¹, Vladimir N. Antonov¹, Sergey G. Kandakov², Nina M. Brovman²

1 – South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia;

2 – Chelyabinsk Regional Center for Occupational Diseases: ul. Ostrovskogo 81, Chelyabinsk, 454021, Russia

Author information

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Additional Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Ural Federal District; tel.: (351) 908-20-71; e-mail: iglign@mail.ru

Ol'ga V. Rodionova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Physician Training, South Ural State Medical University; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: Olgalim0505@mail.ru

Vladimir N. Antonov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Physician Training, South Ural State Medical University; Chief Pulmonologist of Chelyabinsk Healthcare Department; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@ya.ru

Sergey G. Kandakov, Head of Chelyabinsk Regional Center for Occupational Diseases; tel.: (351) 741-18-65; e-mail: s.kandakov@bk.ru
 Nina M. Brovman, Occupational Hygienist, Chelyabinsk Regional Center for Occupational Diseases; tel.: (351) 741-18-65; e-mail: n.brovman@mail.ru

Abstract

Dust-related diseases are the most common occupational diseases with significant economic burden. **The purpose** of this study was to assess an impact of pneumococcal vaccination on exacerbation rate of occupational lung diseases. **Methods.** Patients with occupational lung diseases were vaccinated with pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine (PPV23) or pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and then were followed-up for long time. We analyzed the rate of exacerbations of occupational lung diseases at baseline and during 5 years after the vaccination. The immune status, anti-IgG antibodies and antibodies against PPV23 polysaccharides were measured in blood; lactoferrin and IgA were measured in saliva. Exacerbations were determined retrospectively based on outpatient medical records. **Results.** A rate of exacerbations significantly decreased over two years after the vaccination with PPV-23 followed by an increase to the end of the third year and a significant increase to the end the fourth year; the latter exceeded the pre-vaccination exacerbation rate. After re-vaccination with PPV23, the exacerbation rate decreased and reached the lowest rate two years after the revaccination. This result was maintained over five years with a slight transient decrease during the fourth year. This could be explained by lack of immune memory cells after the re-vaccination compared to primary vaccination and to the risk of B-cell pool depletion. When PCV13 vaccine was used for re-vaccination a year after primary vaccination with PPV23, the exacerbation rate sharply decreased a year after the re-vaccination with maintenance of the effect during three subsequent years and a significant decrease to the end of the fourth year. In a subgroup of patients with pneumoconiosis who were primarily vaccinated with PCV13 without further re-vaccination, the exacerbation rate significantly reduced a year after the vaccination with further reduction during five years. The exacerbation rates were similar in this subgroup and in patients vaccinated sequentially with PCV13 and PPV23. **Conclusion.** The long-term immune response could be provided by conjugation caused the memory cell formation compared to PPV23 vaccine.

Key words: vaccination, occupational lung diseases, exacerbations, pneumococcal polysaccharide vaccine, pneumococcal conjugate vaccine.

For citation: Ignatova G.L., Rodionova O.V., Antonov V.N., Kandakov S.G., Brovman N.M. An impact of pneumococcal vaccination on exacerbations of occupational lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 428–434 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-428-434

Современное промышленное производство связано с влиянием на организм неблагоприятных факторов. Среди них большое значение имеет пылевое воздействие на органы дыхания. Пылевая патология наносит существенный экономический ущерб, сохраняя одно из ведущих мест в структуре профессиональных болезней¹.

По мнению специалистов Всемирной организации здравоохранения (2015), борьба с загрязнением воздуха является одним из приоритетных направлений их деятельности. В первую очередь это касается загрязнения воздуха твердыми частицами². Промышленная пыль является сложной аэродисперсионной системой, характеристики которой зависят прежде всего от физического состояния частиц [1], занимая 1-е место по широте диапазона размеров дисперсной фазы всех аэрозольных систем [2].

Высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха, как и в предыдущие годы, отмечается в городах Сибирского, Уральского (УФО) и Дальневосточного федеральных округов. Челябинская область является крупным промышленным центром Урала. Наибольшая доля проб атмосферного воздуха городских территорий с превышением предельно допустимой концентрации загрязняющих веществ в течение года зарегистрирована в Челябинской области (УФО) и др. Ведущими стационарными источниками загрязнения атмосферного воздуха в Челябинской области являются такие предприятия, как ОАО «ММК» (Магнитогорск), ПАО «ЧМК», ООО «Мечел-Кокс», АО «ЧЭМК» (Челябинск), «ОГК-2» «Троицкая ГРЭС» (Троицк), АО «Катавский цемент» (Катав-Ивановск), ЗАО «Карабашмедь» (Карабаш)².

В 2017 г. на учете в Челябинском областном центре профессиональной патологии (ЧОЦПП) состоя-

ли 6 939 человек, из них с заболеваниями органов дыхания — 4 495. Структура выборки пациентов представлена на рис. 1.

При анализе данных, представленных на рис. 1, показано, что большинство пациентов (53 %), состоящих на учете в ЧОЦПП, страдают пневмокониозом (ПК), а 14 % — такими заболеваниями дыхательной системы, как профессиональный бронхит (ПБ),



Рис. 1. Структура заболеваемости в выборке пациентов ($n = 6\,939$), состоящих на учете в Челябинском областном центре профессиональной патологии (2017)

Примечание: ПБ — профессиональный бронхит; ПХОБЛ — профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; ПБА — профессиональная бронхиальная астма.

Figure 1. Morbidity in patients ($n = 6\,939$) followed-up at Chelyabinsk Regional Center for Occupational Diseases, 2017

¹ Логвиненко И.И., Потеряева Е.Л., Кирьянова Н.В., Перминова И.Ю. Профессиональные бронхиты: Учебно-методическое пособие. Новосибирск: ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»; 2007.

² Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. Доступно на: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145

Таблица 1
Структура впервые выявленных профессиональных заболеваний
Table 1
Newly diagnosed occupational diseases

Патология	Год				
	2013	2014	2015	2016	2017
ПК	168	134	133	131	133
ПБ, ПХОБЛ, ПБА	39	41	26	48	33
Онкологические заболевания, связанные с воздействием производственных химических факторов	7	2	2	2	0
Вибрационная болезнь	41	22	31	21	18
Заболевания, связанные с воздействием акустических факторов	36	23	22	14	39
Инфекционные и паразитарные заболевания	4	6	4	6	3
Заболевания с преимущественным поражением периферической нервной системы, связанные с перегрузками и перенапряжением	7	3	1	2	5
Всего	302	234	219	215	242

Примечание: ПК – пневмокониоз; ПБ – профессиональный бронхит; ПХОБЛ – профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; ПБА – профессиональная бронхиальная астма.

профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) и профессиональная бронхиальная астма (ПБА).

Структура впервые выявленных профессиональных заболеваний за 5 лет представлена в табл. 1.

В табл. 1 продемонстрировано, что в структуре бронхолегочной патологии ежегодно выявляются > 130 случаев ПК и > 30 – ПБ, ПХОБЛ и ПБА.

Терапия профессиональных заболеваний легких (ПЗЛ) аналогична таковой при болезнях, не связанных с воздействием профессиональных факторов, и направлена на достижение следующих целей:

- замедление скорости прогрессирования заболевания;
- уменьшение симптомов;
- улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни;
- предотвращение ранней инвалидности;
- предотвращение и лечение осложнений.

Длительное воздействие промышленных аэрозолей может вызывать развитие ПК, хронического бронхита, аллергических и опухолевых заболеваний бронхолегочной системы [3].

Клинико-функциональная характеристика неосложненного ПК выражена слабо, но при присоединении ХОБЛ, хронического бронхита, эмфиземы легких, хронического легочного сердца, хронической сердечной недостаточности меняется течение и исход пневмокониотического процесса [4, 5].

Ведущей причиной обострения ХОБЛ традиционно рассматриваются бактериальные и вирусные инфекции бронхиального дерева [6]. Проблема профилактики пневмококковой инфекции наиболее актуальна для пациентов, страдающих ХОБЛ и БА, поскольку *Streptococcus pneumoniae* является доминирующим микроорганизмом в мокроте больных ХОБЛ и наиболее вероятной причиной обострений (26–47 %). Инфекции, вызываемые пневмококком, остаются одной из главных причин заболеваемости и смертности людей любого возраста. Пневмококковая бактериемия сопровождает 60–85 % случаев пневмонии у взрослых, а в 15–20 % становится

причиной летальных исходов [7]. В литературе [8] отмечена неоспоримая роль пневмококка в этиологии рецидивирующих форм бронхитов, ХОБЛ. Примерно в 50 % случаев причинами обострения заболевания могут быть неинфекционные факторы – атмосферные поллютанты, профессиональные вредности [9], с которыми продолжался контакт у пациентов наблюдаемых групп. В свою очередь, обострение ведет к нарастанию бронхиальной обструкции за счет отека слизистого и подслизистого слоев бронхов и бронхиол, накоплению бронхиального секрета и развития бронхоспазма, ухудшению газообмена [10]. Данные иммунологических исследований свидетельствуют о том, что при ХОБЛ имеют место иммуносупрессивные состояния, которые являются неблагоприятным фоном для течения хронического воспалительного процесса и могут способствовать частым обострениям заболевания [11].

Целью данной работы явилась оценка влияния пневмококковых вакцин на обострения у лиц с ПЗЛ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ПЗЛ ($n = 139$: 15 (10,79 %) женщин и 124 (89,21 %) мужчины; средний возраст – $54,11 \pm 2,23$ года); из них 16 (11,51 %) – лица из группы риска (ГР), 96 (69,06 %) – страдающие ПК (у 69 (71,87 %) из которых отмечен диагноз антракосиликоз, у 27 (28,13 %) – силикоз); у 27 (19,42 %) выявлен ПБ. У всех пациентов, включенных в базу данных, отмечено поражение респираторной системы различной этиологии. Основным показанием для применения пневмококковых вакцин явилось возможность предотвращения инфекционных обострений и осложнений. Средний профессиональный стаж во вредных условиях труда составил 27,62 года. Структура заболеваемости включенных в исследование пациентов представлена на рис. 2.

У всех пациентов проведена вакцинация пневмококковыми вакцинами, осуществленная в 2 этапа. В 2007 г. использовалась полисахаридная пневмококковая 23-валентная вакцина (ППВ-23) Пневмо-23.

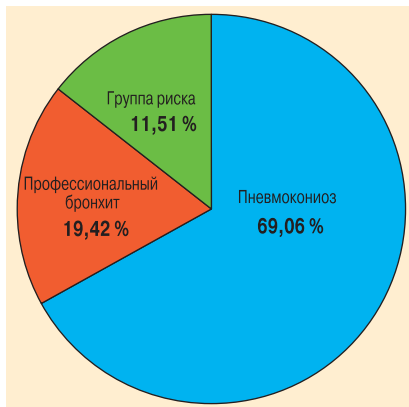


Рис. 2. Структура заболеваемости включенных в исследование пациентов Челябинского областного центра профессиональной патологии (2007)
Figure 2. Morbidity in patients involved in the present study at Chelyabinsk Regional Center for Occupational Diseases, 2007

Период наблюдения составил 5 лет. В 2012 г. группа исследования составила 118 пациентов, из которых 87 (73,73 %) были ревакцинированы ППВ-23, а 31 (26,27 %) пациент был привит вакциной Превенар-13. Далее период наблюдения также составил 5 лет. Группы наблюдения с различными схемами вакцинации были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии.

Ежегодно проводилась оценка числа обострений ПЗЛ до и после вакцинации ППВ-23, состояния иммунной системы организма, забор крови для определения уровня антител (иммуноглобулинов (Ig) класса G 4 подклассов) к смеси полисахаридов вакцины ППВ-23 и слюны для определения лактоферрина, уровня IgA. Оценка обострений ПЗЛ до и после вакцинации пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакциной (ПКВ-13) проводилась ретроспективно.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа *Statistica* для *Windows 13*. Использовался *t-test* с неравными дисперсиями 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Как следует данных, представленных на рис. 2, наибольшее число пациентов (69 %), вакцинированных Пневмо-23, — больные ПК. Диагноз ПБ отмечен у 19 и 11,5 % лиц группы риска, т. е. работающих во вредных условиях, состоящих на учете в ЧОЦПП, но еще без профпатологического диагноза.

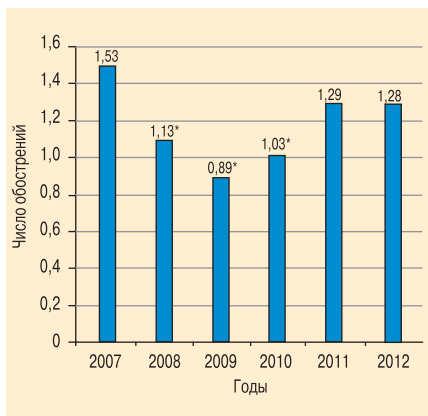


Рис. 3. Обострения бронхолегочных патологий; число случаев в год
Примечание: * — $p < 0,005$.
Figure 3. Annual rate of respiratory disease exacerbations
Note. *, $p < 0,005$.

Сопутствующими диагнозами у 30,22 % вакцинированных являлась ХОБЛ, у 12,23 % — ПБА. В качестве базисной терапии пациенты с ПК получали бронхолитические препараты. При сопутствующих ПХОБЛ и ПБА назначались ингаляционные глюкокортикостероиды и длительно действующие антихолинергические препараты.

До вакцинации Пневмо-23 у пациентов наблюдались обострения бронхолегочных заболеваний — в среднем $1,53 \pm 1,13$ случая в год. На рис. 3 представлена структура обострений бронхолегочной патологии.

На рис. 3 обращает на себя внимание, что за 1-й год после вакцинации число обострений достоверно снизилось до $1,13 \pm 0,81$ случая в год по сравнению с исходным показателем (1,53 случая — в декабре 2007 г.). Наибольшее снижение обострений статистически значимо произошло к концу 2-го года — $0,89 \pm 0,72$ случая. К концу 3-го года после вакцинации число обострений увеличилось и составило $1,02 \pm 0,76$ случая, хотя и не достигло уровня 2008 г.; к концу 5-го года после вакцинации число обострений составило $1,28 \pm 0,78$ случая, что достоверно выше показателей 2008 г.

Основным критерием эффективности вакцины является состояние иммунной системы организма. У группы больных ПК ($n = 30$) до вакцинации и на 2-й, 3-й и 5-й годы после вакцинации Пневмо-23 проводился забор крови для определения уровня антител IgG (4 подклассов) к смеси полисахаридов вакцины Пневмо-23. У этих пациентов для определения уровня лактоферрина и IgA также собиралась слюна. Известно, что IgG обеспечивает вторичный иммунный ответ, направленный на нейтрализацию вредных токсических веществ микроорганизмов. Секреторный IgA — основной вид иммуноглобулина, участвующий в местном иммунитете, — предотвращает связывание микробов с эпителием респираторного тракта. Лактоферрин — белок-трансферрин — относится к системе врожденного иммунитета, содержится в т. ч. в слюне и обладает антибактериальной, антивирусной активностью и иммуномодулирующим действием. Данные иммунологического исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2
Данные иммунологического исследования*
Table 2
Immunological examination of patients*

Показатель	До вакцинации (n = 30)	Через 24 мес. после вакцинации (n = 30)
Антитела IgG, единицы оптической плотности:		
• G1	0,59 ± 0,48	0,73 ± 0,27
• G2	0,36 ± 0,34	0,40 ± 0,32
• G3	0,11 ± 0,09	0,14 ± 0,09
• G4	0,03 ± 0,04	0,06 ± 0,06
Секреторный IgA, мкг / мл	3,19 ± 2,62	3,47 ± 2,58
Лактоферрин, мкг / мл	588,03 ± 275,93	614,93 ± 234,18

Примечание: Ig — иммуноглобулин; * — $p < 0,005$.

Получены достоверно значимые различия до и после вакцинации и через 2 года наблюдения в уровнях IgG 1–4. Повышение уровня субклассов IgG, имеющих свои специфические биологические функции в иммунной защите, может свидетельствовать как о появлении, так и сохранении в 2-летний срок наблюдения полноценного иммунного ответа на полисахаридные антигены вакцины. Однако уже к 3-му году наблюдения отмечена тенденция к снижению исследуемых показателей. Через 5 лет уровни антител IgG относительно исходных показателей понизились. Данный факт говорит об отсутствии формирования долгосрочного иммунного ответа и невозможности использования полисахаридных вакцин для создания популяционного иммунитета. Дифференциации повышения уровней различных подклассов IgG у данной когорты обследованных не получено, что можно объяснить влиянием профессиональных факторов риска, однако при этом требуются дальнейшие исследования. При сопоставлении динамики уровней IgG и клинических проявлений прослеживается четкая закономерность — уже к 3-му году наблюдения выявлены нарастание числа обострений заболеваний и рост числа случаев развития пневмоний. Динамика изменения уровня секреторного IgA и лактоферрина, усиливающих местную защиту респираторного тракта, носит аналогичный характер.

В 2012 г. в России зарегистрирована ПКВ-13. По результатам исследований, проведенных в США и Швеции, показан достоверно более высокий уровень среднегеометрических величин титров опсонизирующих серотип-специфических антител после вакцинации ПКВ-13 по сравнению с ППВ-23 у лиц старше 50 лет [12].

Среди привитых в 2006 г. летальный исход наступил в 7 (5,04 %) случаях. Причина смерти — сердечно-легочная недостаточность (у 4 пациентов с ПК) и онкологические заболевания различной локализации (рак предстательной железы, легкого, яичника) ($n = 3$). С 14 (10,07 %) пациентами потеряна связь. С 2012 г. пациентам ЧОЦПП, страдающим хроническими заболеваниями органов дыхания профессионального генеза, стала назначаться вакцинация ПКВ-13 (Превенар-13).

Число обострений после ревакцинации Пневмо-23 (2012) имеет тенденцию к снижению и достигает минимума к концу 2-го года (2013), этот результат держится на протяжении 3-го года (2014);

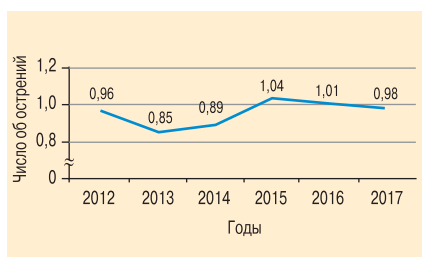


Рис. 4. Число обострений через 5 лет после вакцинации полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной

Figure 4. Exacerbation rate after re-vaccination with pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine PPV23

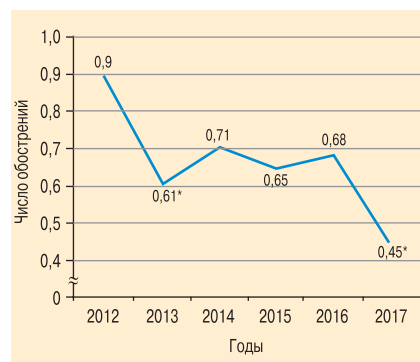


Figure 5. Exacerbation rate after re-vaccination with pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine (PPV23) and vaccination with pneumococcal conjugate vaccine (PCV13)

Note. *, $p < 0.05$.

Рис. 5. Число обострений после введения бустерной дозы полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакцины через 1 год после пневмококковой конъюгированной вакцины ($n = 31$)

Примечание: * — $p < 0,05$.

число обострений повышается на 4-м году (2015) и сохраняет эту позицию на 5-м (2016) и 6-м (2017) годах наблюдения (рис. 4). Полученные данные коррелируют с данными литературы, согласно которым объясняется феномен увеличения обострений на 2–4-м годах после вакцинации Пневмо-23 отсутствием формирования клеток памяти иммунного ответа, что сводит на нет все положительные эффекты и требует ревакцинации [13]. Однако возможность ревакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной ограничена в связи с феноменом гипореспонсивности — более низкого иммунного ответа на повторное введение по сравнению с первичной вакцинацией и риском истощения пула В-клеток [14, 15]. В силу указанного обстоятельства ППВ-23 применяется после ПКВ-13 с целью расширения защиты от спектра серотипов, не входящих в состав ПКВ-13, у пациентов с хроническими и иммунодефицитными состояниями [16].

После вакцинации пациентов двумя вакцинами (в 2012 г. ПКВ-13 были привиты лица с тяжелой дыхательной недостаточностью, легочной гипертензией, низкими показателями вентиляционной функции легких, тяжелой сопутствующей патологией — ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, пиелонефритом, желчнокаменной болезнью, гепатитами). Через 1 год (2013) у пациентов этой группы проведена ревакцинация Пневмо-23. За 1 год до ревакцинации ППВ-23 происходит резкое достоверное снижение числа обострений к концу 1-го года (2013), этот результат держится на протяжении последующих 3 лет (2014–2016), число обострений статистически значимо снижается к концу 2017 г., что можно объяснить механизмом действия вакцины ПКВ-13 (рис. 5).

Ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт группы пациентов ($n = 36$) с ПК, которые были впервые привиты в 2012 г. только вакциной Превенар-13.

При анализе числа обострений у лиц, привитых только вакциной Превенар-13 (рис. 6), обращает на себя внимание факт, что это число достоверно снизилось уже к концу 1-го года после вакцинации, при этом снижение продолжилось и в последующие годы, достигнув к концу 6-го года (2017) результата,

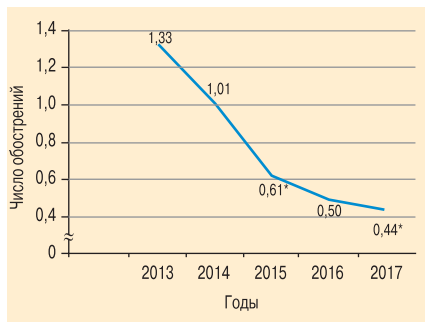


Figure 6. Exacerbation rates in 2013 to 2017 after vaccination with pneumococcal conjugate vaccine PCV13
Note. *, $p < 0.05$.

Рис. 6. Анализ числа обострений (2013–2017) при вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар-13 ($n = 36$)
Примечание: * — $p < 0,05$.

аналогичного таковому в группе больных с двойной вакцинацией, — Превенар-13 и Пневмо-23.

Увеличение длительности иммунитета обеспечивается конъюгацией — соединением со специальным белком-носителем, при помощи которого образуются клетки памяти. В отличие от конъюгированных вакцин, полисахаридная пневмококковая вакцина не обеспечивает длительного иммунитета [16].

Заключение

Пылевая патология сохраняет ведущее место в структуре профессиональных болезней. Большинство пациентов, состоящих на учете в ЧОЦПП, страдают ПК, клиническая картина которого выражена слабо, но при присоединении ХОБЛ, ХБ и эмфиземы легких течение и исход этой патологии меняются. Ведущей причиной ухудшения являются обострения ХОБЛ. Проблема профилактики пневмококковой инфекции наиболее актуальна для ХОБЛ. Наиболее вероятной причиной обострений является *S. pneumoniae*. При вакцинации Пневмо-23 лиц с профессиональной патологией выявлено статистически значимое снижение обострений к концу 2-го и 3-го года после вакцинации, но уже к 4-му году после вакцинации число обострений увеличилось даже по сравнению с таковым до вакцинации. Возможность ревакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной ограничена в связи с феноменом гипореспонсивности, что обуславливает применение этой вакцины в случаях, когда человека необходимо защитить от более широкого ряда серотипов пневмококка, т. е. у лиц с профессиональными и сопутствующими хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями. При вакцинации пациентов ЧОЦПП конъюгированной вакциной происходит снижение обострений сопутствующей патологии — ХОБЛ, ХБ уже к концу 1-го после вакцинации года и продолжается в течение последующих лет наблюдения. Разработаны следующие рекомендации по вакцинации пациентов этой группы:

- вакцинация ПКВ-13 показана однократно всем пациентам с ПЗЛ;
- при включении в план ведения пациентов с ПЗЛ вакцинопрофилактика достоверно уменьшается число обострений.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». ООО «Пфайзер Инновации» не несет ответственности за содержание статьи. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

Acknowledgments

This publication is supported by Pfizer Innovations LLC. Pfizer Innovations LLC is not responsible for its content. The publication reflects the author's opinion that could differ from the official position of Pfizer Innovations LLC.

Литература

1. Pfau G.C., Sentissi J.J., Li S. et al. Asbestos-induced autoimmunity in C57Bl/6 mice. *J. Immunotoxicol.* 2008; 5 (2): 129–137. DOI: 10.1080/15476910802085756.
2. Parks C.G., Conrad K., Cooper G.S. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ. Health Perspect.* 1999; 107 (Suppl. 5): 793–802. DOI: 10.1289/ehp.99107s5793.
3. Айрапетова Н.С. Восстановительное лечение при хронических неспецифических заболеваниях дыхательной системы. *Лечащий врач.* 2004; 8 (4): 16–19.
4. Горблянский Ю.Ю. Актуальные вопросы профессиональной заболеваемости. *Медицина труда и промышленная экология.* 2003; (1): 8–12.
5. Милишников В.В., Кузьмина Л.П., Мельникова О.В. Проблема индивидуальной предрасположенности к профессиональному хроническому бронхиту. *Медицина труда и промышленная экология.* 2002; (1): 21–26.
6. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких: от своевременной диагностики к адекватной антибактериальной терапии. *Справочник поликлинического врача.* 2008; (9): 28–32.
7. Костинов М.П., ред. Вакцинация взрослых с бронхологической патологией: Руководство для врачей. М.: Созвездие; 2013.
8. Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М.: МДВ; 2018.
9. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir.* 1995; 8 (8): 1398–1420. DOI: 10.1183/09031936.95.08081398.
10. Peinado V.I., Ramírez J., Roca J. et al. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34 (3): 257–263. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0255OC.
11. Чучалин А.Г., Оспельшкова Т.П., Осипова Г.Л. и др. Роль респираторных инфекций в обострении бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2007; (5): 14–19.
12. Paradiso P.R. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (10): 1241–1247. DOI: 10.1093/cid/cir142.
13. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (3): 42–46.
14. Törling J., Hedlung J., Konradsen H.B., Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine.* 2003; 22 (1): 96–103. DOI: 10.1016/s0264-410x(03)00521-8.

15. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ с различными индексами коморбидности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16 (5): 22–27. DOI: 0.31631/2073-3046-2017-16-5-22-27.
16. Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы. Руководство для врачей. М.: Педиатр; 2016.

Поступила 04.07.19

References

1. Pfau G.C., Sentissi J.J., Li S. et al. Asbestos-induced autoimmunity in C57Bl/6 mice. *J. Immunotoxicol.* 2008; 5 (2): 129–137. DOI: 10.1080/15476910802085756.
2. Parks C.G., Conrad K., Cooper G.S. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ. Health Perspect.* 1999; 107 (Suppl. 5): 793–802. DOI: 10.1289/ehp.99107s5793.
3. Ayrapetova N.S. [Rehabilitation in patients with chronic non-specific respiratory diseases]. *Lechashchiy vrach*. 2004; 8 (4): 16–19 (in Russian).
4. Gorblyanskiy Yu.Yu. [Actual issues of occupational diseases.]. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2003; (1): 8–12 (in Russian).
5. Milishnikova V.V., Kuz'mina L.P., Mel'nikova O.V. [An individual susceptibility to occupational chronic bronchitis]. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2002; (1): 21–26 (in Russian).
6. Dvoretzkiy L.I. [Infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: from current diagnostic approach to adequate antibacterial treatment]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2008; (9): 28–32 (in Russian).
7. Kostinov M.P., ed. [Vaccination of adult patients with respiratory diseases]. Moscow: Sozvezdie; 2013 (in Russian).
8. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., eds. [A Handbook on Clinical Immunology and Respiratory Medicine]. Moscow: MDV; 2018 (in Russian).
9. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir.* 1995; 8 (8): 1398–1420. DOI: 10.1183/09031936.95.08081398.
10. Peinado V.I., Ramírez J., Roca J. et al. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34 (3): 257–263. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0255OC.
11. Chuchalin A.G., Ospelyshkova T.P., Osipova G.L. et al. [A role of respiratory infection for asthma exacerbation]. *Pul'monologiya*. 2007; (5): 14–19 (in Russian).
12. Paradiso P.R. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (10): 1241–1247. DOI: 10.1093/cid/cir142.
13. Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. [Three-year effectiveness of preventive vaccination with conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (3): 42–46 (in Russian).
14. Törling J., Hedlung J., Konradsen H.B., Ortqvist A. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine*. 2003; 22 (1): 96–103. DOI: 10.1016/s0264-410x(03)00521-8.
15. Ignatova G.L., Antonov V.N. [Efficacy of preventive vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2017; 16 (5): 22–27. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-22-27 (in Russian).
16. Il'ina S.V., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Vaccination for Everybody: Simple Answers to Difficult Questions. A Practical Handbook. Moscow: Peditr; 2016 (in Russian).

Received July 04, 2019