

Клиническая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией в Городском пульмонологическом центре Челябинска

ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России: 454021, Челябинск, ул. Воровского, 64

G.L.Ignatova, O.V.Rodionova

Clinical efficacy of vaccination of patients with chronic lung diseases with conjugated pneumococcal vaccine in Chelyabinsk pulmonological centre

Summary

Since November, 2012, patients with chronic lung disease, chronic heart failure (CHF) or a history of myocardial infarction have been actively vaccinated using 13-valent conjugated pneumococcal vaccine, in Chelyabinsk pulmonological centre. To December, 2013, 103 patients have been vaccinated. Safety of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine was evaluated in all vaccinated patients. Efficacy was evaluated in 61 patients (21 with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 10 with bronchiectasis, 26 with COPD and asthma, and 4 with CHF. The vaccine efficacy was evaluated in a year after the vaccination. We found 4.8-fold reduction in exacerbation number in COPD patients, 4.1-fold reduction in bronchiectasis patients and 2.3-fold reduction in patients with COPD and asthma. Number of hospitalisations decreased in 9, 8 and 2.2 times, respectively; number of pneumonias decreased in 6; 4.1 and 2.3 times, respectively.

Key words: chronic obstructive lung diseases, 13-valent conjugated pneumococcal vaccine.

Резюме

В Городском пульмонологическом центре (Челябинск) с ноября 2012 г. по декабрь 2013 г. в рамках активной иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13) вакцинированы пациенты ($n = 104$) с хроническими заболеваниями легких, сердечной недостаточностью и постинфарктным кардиосклерозом. Проведена оценка безопасности ПКВ13 и эффективности вакцинации больных ($n = 61$). В исследование по эффективности включены пациенты с хронической обструктивной болезнью легких — ХОБЛ ($n = 21$), бронхоэктатической болезнью ($n = 10$), сочетанием ХОБЛ и бронхиальной астмы ($n = 26$), а также с сердечной недостаточностью ($n = 4$). Получены данные, указывающие на высокую эффективность ПКВ13 во всех группах через 1 год после вакцинации. Уменьшилось число: обострений — в 1-й группе — в 4,8 раза; во 2-й — в 4,1 раза; в 3-й — в 2,3 раза; пневмоний — в 6,0; 4,1 и 2,3 раза; госпитализаций — в 9,0; 8,0 и 2,2 раза соответственно.

Ключевые слова: хронические неспецифические заболевания легких, 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) занимают лидирующие позиции по распространенности среди неспецифических хронических заболеваний легких [1].

ХОБЛ широко распространена (4–20 %) среди лиц старше 40 лет и является серьезной проблемой здравоохранения. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2000 г. в мире насчитывалось ≈ 210 млн больных ХОБЛ, у ≈ 65 млн из них выявлена тяжелая и средняя степень заболевания [1]. По частоте летальных исходов ХОБЛ занимает 4-е место в мире [2], по прогнозам экспертов, к 2030 г. выйдет на 3-е место среди причин смерти, уровень заболеваемости вырастет и в России [3].

Среди пациентов с внебольничной пневмонией 25,7 % случаев — это больные ХОБЛ [4]. У 33 % больных инвазивной пневмонией диагноз ХОБЛ отмечен как сопутствующее заболевание [5]. Летальный исход в 30-дневный срок наступает у 9,6 % больных.

Медицинские мероприятия по лечению ХОБЛ, а также непрямые расходы, связанные с данным заболеванием, могут составлять значительный экономический и социальный ущерб для общества [6].

Для ХОБЛ характерно развитие обострений, частота которых прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Основной причиной обращения больных за медицинской помощью является обострение заболевания, когда требуется не только назначение дополнительной терапии, но и госпитализация [7]. У всех больных ХОБЛ отмечается от 1 до > 4 обострений в течение 1 года, из-за которых ускоряются темпы снижения функции легких и увеличиваются необратимые изменения легочной ткани. Нередко именно тяжелые обострения, приводящие к острой дыхательной недостаточности, являются основной причиной смерти больных ХОБЛ [8].

Медико-социальное значение обострений ХОБЛ определяется высокой летальностью у данной категории пациентов. Так, госпитальная летальность ко-

леблется от 4 до 10 %, достигая 24 % у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации. Еще более пессимистично оценивается долговременный прогноз у больных, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ: в данном случае летальность в течение 1 года приближается к 40 % [9].

Главной причиной обострения являются бактериальные инфекции. Отдельные бактериальные патогены обнаруживаются в мокроте у 50 % пациентов с обострением ХОБЛ [10]. Полученные в последнее время данные не только определяют бронхолегочную инфекцию при обострении ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, по данным ряда авторов [8], среди больных с обострением ХОБЛ и показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) > 50 % долж. основным этиологическим фактором является *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, причем в этиологии осложненного обострения ХОБЛ возрастает значение пенициллин-резистентных *S. pneumoniae*: во время обострений уровень колонизации нижних дыхательных путей возрастает в 20 раз, $ОФВ_1$ значительно снижается, что приводит к назначению более высоких доз глюкокортикостероидов и антибактериальных препаратов [11].

При ХОБЛ отмечаются иммуносупрессивные состояния, которые являются неблагоприятным фоном для течения хронического воспалительного процесса и могут способствовать частым обострениям [12], в связи с этим специфические методы профилактики, направленные на предотвращение будущих обострений бактериальной этиологии, должны внедряться как можно быстрее. Вакцинация является наиболее перспективным методом.

В *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Revised 2013*) указано на необходимость снижения риска неблагоприятных воздействий, которые могут привести к обострению ХОБЛ. Рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции всем пациентам с ХОБЛ. В настоящее время для иммунизации взрослых зарегистрировано 2 типа пневмококковых вакцин: полисахаридная 23-валентная (ППВ23) и 13-валентная конъюгированная (ПКВ13).

В 2007 г. ВОЗ проведен метаанализ результатов рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности ППВ23. Показано, что при инвазивных пневмококковых заболеваниях и пневмониях вакцина эффективна у здоровых взрослых лиц молодого возраста и оказывает меньший эффект у пожилых взрослых с нормальным иммунным статусом. Вакцина неэффективна у иммунокомпрометированных лиц групп высокого риска любого возраста, взрослых и детей с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими частоту пневмококковых инфекций [13].

Продемонстрирована эффективность ПКВ13 у детей первых 5 лет жизни за счет наличия в составе белка-носителя, химически соединенного с полиса-

харидами пневмококка с образованием конъюгата (высокоиммуногенного гликопротеида). Одним из основных преимуществ ПКВ13 является способность формировать иммунную память и возможность ревакцинации без риска потери напряженности иммунного ответа [14]. Иммуногенность и безопасность ПКВ13 оценены в результате клинических исследований с участием > 6 тыс. человек в возрасте ≥ 50 лет, также учтен опыт применения вакцины у детей первых 5 лет жизни, что послужило основанием для расширения возрастных показаний к вакцинации [14].

Исследованиями (004 США; 005 США, Швеция) показан достоверно более высокий уровень среднегеометрических титров опсонизирующих серотип-специфических антител после вакцинации ПКВ13 по сравнению с ППВ23 у лиц в возрасте ≥ 50 лет [15]. Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, в состав ПКВ13 входят значимые на территории РФ серотипы, к которым растет антибиотикорезистентность [16].

На кафедре терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (Челябинск) в 2004 г. изучена эффективность полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакцины (Пневмо 23) у пациентов с ХОБЛ I и II стадии ($n = 243$), работающих на крупном промышленном предприятии. Частота и длительность обострений через 12 мес. уменьшилась в 3,6 раза. При дальнейшем наблюдении отмечалось снижение эффективности через 1,5 года с 3,6 до 2,5 раза. В последующие годы эффективность вакцинации еще более понизилась, в связи с этим через 5 лет осуществлена повторная вакцинация пневмококковой вакциной этих же пациентов. Повторная вакцинация оказалась менее эффективной по сравнению с 1-й, что подтверждает общеизвестные данные о действии обычных полисахаридных вакцин: синдром гипореспонсивности проявлялся у пациентов в виде отсутствия значительного снижения числа обострений, как это было при 1-й вакцинации [17].

В рекомендациях ВОЗ, *European Medicines Agency*, *Food and Drug Administration*, Российского междисциплинарного совета экспертов по вакцинации против пневмококковой инфекции от 8 декабря 2012 г. отмечено: "Вне зависимости от вакцинального анамнеза, если вакцинация против пневмококковой инфекции необходима, ПКВ13 должна вводиться первой" [18]. В Городском пульмонологическом центре (Челябинск) с ноября 2012 г. стала проводиться активная иммунизация пациентов с хроническими заболеваниями легких и сердечной недостаточностью вакциной Превенар 13.

Материалы и методы

Проведена оценка безопасности ПКВ13 у пациентов ($n = 104$) с хроническими заболеваниями легких и сердечной недостаточностью. Оценивалась также эффективность вакцинации у больных ($n = 61$) в стадии ремиссии.

При исследовании эффективности ПКВ13 пациенты распределены на 3 группы: 1-я ($n = 21$; средний возраст — 63,3 года) — больные ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени ($ОФВ_1 < 50\%$); 2-я ($n = 10$; средний возраст — 55,6 года) — пациенты с бронхоэктатической болезнью; 3-я ($n = 26$; средний возраст — 60,9 года) — ХОБЛ и БА. Из статистического анализа были исключены пациенты с сердечной недостаточностью ($n = 4$), однако снижение тяжести и длительности обострений после вакцинации продемонстрировано и у этих больных.

Эпидемиологические, климатические и экологические условия 2 анализируемых периодов (1 год до вакцинации — 2012-й и 1 год после — 2013-й) не различались. Базовая терапия в оба периода была подобрана согласно тяжести в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества.

Эффективность вакцинации ПКВ13 оценена через 1 год после вакцинации по степени одышки (баллы), количеству мокроты (мл), интенсивности кашля (баллы), изменению параметров функции внешнего дыхания (ФВД), частоте обострений заболеваний и развитию пневмоний.

Оценка ФВД осуществлялась на спирографе *Microlab III* (Великобритания). Исследование проводилось в условиях относительного покоя в положении сидя, результат оценивался после проведения бронходилатационной пробы с 400 мкг сальбутамола. Анализировались форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$, а также $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$.

По результатам исследования в пакете прикладных программ *Microsoft Office Excell 2007* была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0* производился статистический анализ. Для всех количественных данных определялось среднее арифметическое значение (M) и ошибка среднего (m). Проверка гипотезы о статистической достоверности 2 выборок проводилась с помощью критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов ($n = 104$) отмечена хорошая переносимость вакцины, что свидетельствует о ее безопасности, только у 3 пациентов наблюдалась местная реакция.

Клиническая симптоматика до вакцинации была представлена кашлем, имевшим тенденцию к уменьшению во всех группах, выделением слизистой мокроты небольшими порциями преимущественно в утренние часы также с достоверным уменьшением после вакцинации в 1-й и 2-й группах (табл. 1). Особенно эффективной оказалась вакцинация ПКВ13 в отношении частоты и тяжести обострений, а также числа пневмоний и госпитализаций (табл. 2).

Полученные данные указывают на высокую эффективность ПКВ13 во всех группах. После вакцинации снизилось число: обострений в 1-й группе — в 4,8 раза, во 2-й — в 4,1 раза, в 3-й — в 2,3 раза; госпитализаций — в 9,0; 8,0 и 2,2 раза соответственно; пневмоний — в 6; 4,1 и 2,3 раза соответственно (рис. 1–3).

До и через 1 год после вакцинации у больных была исследована ФВД. Во всех группах отмечалась тенденция к увеличению показателей $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$: в 1-й группе $ОФВ_1$ до вакцинации составлял $44,97 \pm 17,39$, после — $49,49 \pm 19,5$; $ФЖЕЛ$ — $66,87 \pm 18,08$ и $75,98 \pm 23,51$ соответственно и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ — $52,68 \pm 14,43$ и $53,11 \pm 18,01$ соответственно. Отсутствие достоверных различий, возможно, связано с малым числом наблюдений в каждой группе.

Эффективность ПКВ13 проиллюстрирована клиническими наблюдениями.

Пациентка С. 58 лет обратилась в октябре 2012 г. в Городской пульмонологический центр (Челябинск) с жалобами на кашель с гнойной мокротой объемом ≤ 100 мл в сутки. С детства страдает бронхоэктатической болезнью. В 12-летнем возрасте проведена лобэктомия нижней доли легкого справа. В последние годы число обострений увеличилось до 5–6 раз в год, проводилась антибактериальная и иммуномодулирующая терапия — без эффекта.

Таблица 1
Показатели клинической симптоматики до и после вакцинации

Группа	n	Степень одышки, баллы		Количество мокроты, мл		Интенсивность кашля, баллы		p
		до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	
1-я	21	$2,76 \pm 0,62$	$1,57 \pm 0,51$	$31,67 \pm 15,75$	$15,95 \pm 12,41$	$6,62 \pm 2,8$	$4,14 \pm 2,15$	$< 0,05^*$
2-я	10	$1,27 \pm 0,46$	$1,27 \pm 0,65$	$118,18 \pm 37,2$	$16,36 \pm 11,63$	$9,00 \pm 0,89$	$5,00 \pm 1,94$	$< 0,05^*$
3-я	26	$2,00 \pm 0,91$	$0,96 \pm 0,66$	$6,9 \pm 3,5$	$10,38 \pm 3,96$	$4,61 \pm 2,22$	$4,88 \pm 1,97$	—

Примечание: * — достоверность различий между количеством мокроты во 2-й и 3-й группах до и после вакцинации.

Таблица 2
Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний за 1 год до и после вакцинации

Группа	n	Число обострений		Число госпитализаций		Число пневмоний		p
		до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	
1-я	21	62	13	36	4	6	0	—
2-я	10	33	8	16	2	3	0	$< 0,01^{**}$
3-я	26	49	21	22	10	12	4	$< 0,05^{***}$

Примечание: достоверность различий между: ** — числом обострений в год в 3-й группе до и после вакцинации; *** — числом госпитализаций во 2-й группе до и после вакцинации.

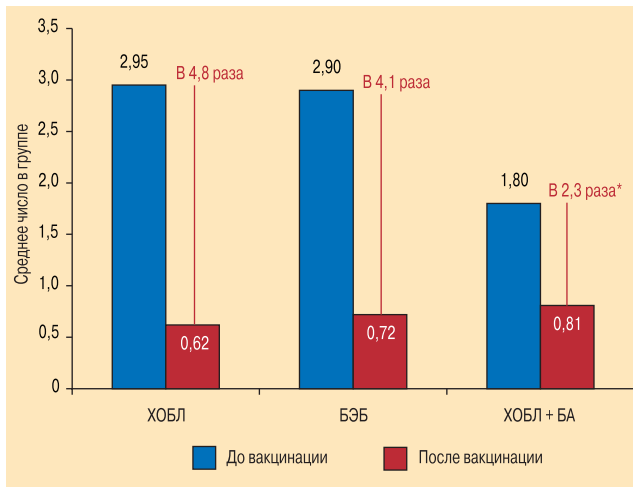


Рис. 1. Частота обострений в год

Примечание: * — $p < 0,05$; здесь и на рис. 2, 3: БЭБ — бронхоэктатическая болезнь.

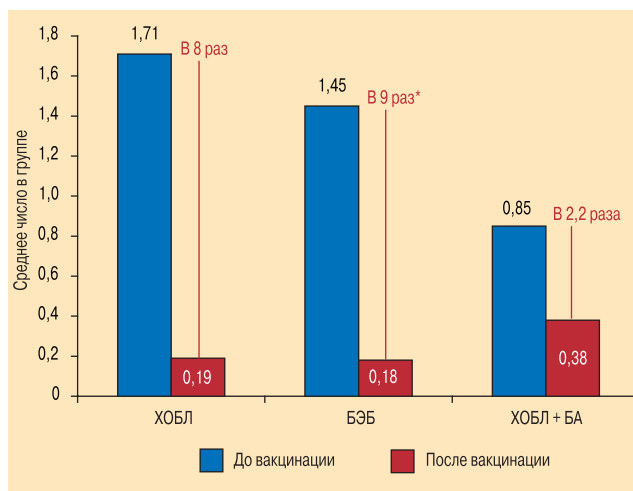


Рис. 2. Частота госпитализаций в год

Примечание: * — $p < 0,05$.

Были назначены респираторные фторхинолоны — моксифлоксацин в дозе 400 мг в течение 7 дней, бактериальные лизаты — Бронхо-Ваксом (по схеме). 25.11.12 проведена вакцинация Превенаром 13. После проведенного лечения и вакцинации за последний год было 1 обострение осенью 2013 г. после перенесенного острого инфекционного вирусного заболевания, которое продолжалось всего 3 дня.

Пациент К. 62 лет. Диагноз: ХОБЛ III степени тяжести, риск D. В ноябре 2012 г. обратился с жалобами на одышку при подъеме на 2-й этаж, кашель с мокротой желтого цвета в небольшом количестве, больше утром, частые обострения (4 раза в год), сопровождающиеся обязательным назначением антибиотиков.

После лечения Флуимуцилом ИТ с антибиотиком через небулайзер в течение 6 дней и усиления бронхолитической терапии состояние улучшилось, что позволило в декабре 2012 г. провести вакцинацию Превенаром 13. В течение года не отмечено обострений болезни, связанных с инфекцией.

Заключение

В результате вакцинации ПКВ13 снизились частота и длительность обострений основного заболевания, а также число случаев развития пневмонии у пациентов всех групп. У вакцинированных пациентов с ХОБЛ не было зафиксировано снижения ОФВ₁, характерного для этой группы больных, напротив, имело место его повышение на протяжении года.

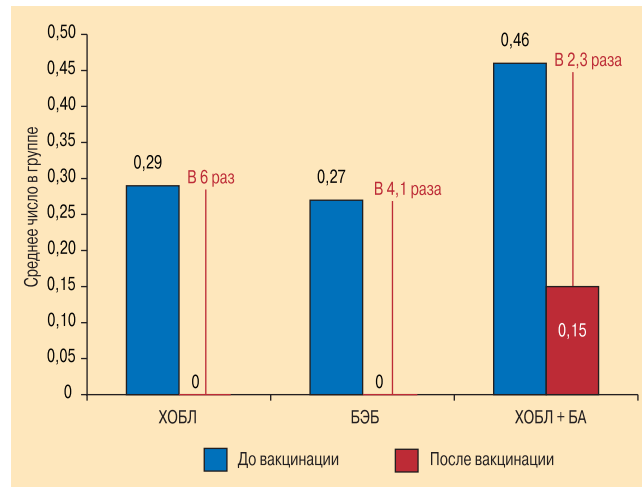


Рис. 3. Среднее количество пневмоний в год

Применение ПКВ13 для вакцинации населения в возрасте ≥ 50 лет позволит снизить заболеваемость тяжелыми инвазивными пневмококковыми инфекциями, пневмонией и таким образом сэкономить расходы на здравоохранение, а также увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Литература

1. World Health Organization. Global surveillance, prevention, and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Accessed September 3, 2012.
2. World Health Organization. Global burden of COPD. Accessed August 13, 2012.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Инфекционное обострение ХОБЛ: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2005.
4. Bewick T., Sheppard C., Greenwood S. et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax* 2012; 67 (6): 540–545.
5. Bouza E., Pintado V., Rivera S. et al. Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Nosocomial bloodstream infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11: 919–924.
6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2013).
7. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Журавлева О.В. Лечение, профилактика и вакцинопрофилактика хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач* 2006; 9: 72–75.
8. Вишнякова Л.А. Роль пневмококка и пневмококковой инфекции в этиологии и патогенезе острых и хронических заболеваний дыхательной системы. *Пульмонология* 1993; 2: 17–20.
9. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J.A.M.A.* 1995; 274: 1852–1857.
10. Дворецкий Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких. *Consilium Medicum* 2001; 3 (12): 587–594.

11. *Garcha D.S., Thurston S.J., Patel A.R. et al.* Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012; 67 (12):1075–1080.
12. *Маркелова Е.В., Костинов М.П.* Иммунный ответ при вакцинации "Пневмо 23" разных возрастных групп. *Мед. иммунол.* 2005; 7 (2): 259–261.
13. World Health Organization. Position paper on pneumococcal vaccines. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2012; 87: 129–144.
14. PCV 13 EPAR: CHMP variation assessment report. Dec. 2011.
15. *Paradiso P.* Pneumococcal conjugate vaccine for adults: A new paradigm. *Vaccines CID* 2012; 55: 259–264.
16. *Сидоренко С.В., Савинова Т.А.* Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности. *Антибиотики и химиотер.* 2011; 56 (5–6): 11–18.
17. *Игнатова Г.Л., Степанищева Л.А., Федосова Н.С.* Опыт применения "Пневмо 23" у пациентов с ХОБЛ, работающих на машиностроительном предприятии. *Пульмонология* 2007; 2: 56–63.
18. *Чучалин А.Г.* Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых и групп риска: Резолюция Междисциплинарного совета экспертов. *Пульмонология* 2012; 6: 139–142.

Информация об авторах

Игнатова Галина Львовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО "Южно-Уральский ГМУ" Минздрава России; тел.: (351) 908-20-71; e-mail: iglign@mail.ru
Родионова Ольга Васильевна – к. м. н., доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО "Южно-Уральский ГМУ" Минздрава России; тел.: (912) 312-02-01; e-mail: olgalim0505@mail.ru

Поступила 23.12.13
© Игнатова Г.Л., Родионова О.В., 2013
УДК 616.24-075.37