

Сравнительная оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с бронхиальной астмой при использовании 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин

А.Д.Протасов

ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

Приводятся сравнительные данные по клинической эффективности вакцинации пациентов с бронхиальной астмой (БА) и пневмококковой инфекцией с использованием 13-валентной конъюгированной вакцины (ПКВ-13) или 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ-23). В амбулаторных условиях пациенты с БА ($n = 58$), соответствующие критериям включения / исключения из исследования, получили 1 дозу вакцины "Превенар-13" внутримышечно в левое плечо ($n = 33$; 1-я группа), либо 1 дозу вакцины "Пневмо-23" внутримышечно в левое плечо ($n = 25$; 2-я группа). Проводилась сравнительная оценка клинической эффективности (число обострений, курсов antimicrobных химиопрепаратов, госпитализаций) применения ПКВ-13 и ППВ-23 у пациентов с БА. Оценивалось число обострений БА, курсов антибактериальной терапии, госпитализаций по поводу обострений БА за 1 год до вакцинации и в течение 1 года после вакцинации соответственно. Вакцинация пациентов с БА ПКВ-13 или ППВ-23 характеризовалась высокой клинической эффективностью. Установлено, что при наличии выбора введения ПКВ-13 или ППВ-23 у пациентов с БА следует отдавать предпочтение в пользу конъюгированного вакцинного препарата. Требуется дополнительные исследования микробиологического, иммунологического и других эффектов при использовании "Превенар-13" и "Пневмо-23" у пациентов с БА.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, вакцинация, бронхиальная астма, Пневмо-23, Превенар-13, эффективность.

Comparative efficiency of 13-valent conjugate vaccine and 23-valent polysaccharide vaccine in asthma patients

A.D. Protasov

State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Samara, Russia

Summary

Comparative data on clinical efficacy of pneumococcal vaccination with 13-valent conjugate vaccine (PCV-13) or 23-valent polysaccharide vaccine (PPV-23) in asthma patients have been reported in the article. *Aim.* The was to evaluate clinical efficacy of PCV-13 and PPV-23 in patients with asthma. *Methods.* Clinical efficacy of vaccination was evaluated using exacerbation rate, need in antibiotics and hospitalizations. We estimated number of exacerbations, number of antibacterial courses and number of hospitalizations for asthma exacerbation in a year before and after vaccination. *Results.* The study involved 58 asthma patients. Of them, 33 patients received a single dose of PCV-13 intramuscularly and 25 patients received a single dose of PPV-23 intramuscularly. Baseline characteristics were similar in both groups. In a year after the vaccination, number of exacerbation and hospitalizations due to asthma and need in antibiotics significantly reduced. *Conclusion.* Vaccination of asthma patients with PCV-13 or PPV-23 vaccines was highly efficient with the benefit of PCV-13. Further studies of microbiological, immunological and other effects of "Prevenar-13" and "Pneumo-23" in patients with asthma are needed.

Key words: pneumococcal infection, vaccination, asthma, PCV-13, PPV-23, effectiveness.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Воспаление индуцируется контактом с аллергенами, поллютантами, промышленными факторами или респираторной инфекцией. В качестве сенсibilизирующих агентов при БА могут выступать не только аллергены в стандартном понимании этого термина (пыльцевые, бытовые и т. п.), но и определенные микроорганизмы. По данным И.В.Лукачева [1], у 78,4 % детей с БА отмечается полисенсibilизация к бактериальным аллергенам, моносенсibilизация выявляется в 11,4 % случаев. Среди бактериальных аллергенов наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae* (42,3 %), *Haemophilus influenzae* (39,7 %), *Klebsiella pneumoniae* (38,4 %), *Staphylococcus aureus* (34,6 %).

Микроорганизмы у пациентов с БА оказывают двоякое действие: с одной стороны, сенсibilизирующее, с другой — бактериальная инфекция (в т. ч. *S. pneumoniae*) вызывает хроническое неспецифическое воспаление в бронхах, усиливая их гиперреактивность.

При однократном введении 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) "Пневмо-23" у детей с БА увеличивается содержание иммуноглобулин (Ig)-G-антител к антигенам вакцины, которое сопровождается снижением уровня IgE-антител к *S. pneumoniae*, что свидетельствует о гипосенсibilизирующем действии данного препарата [1]. Таким образом, для пациентов с БА вакцинация против пневмококковой инфекции представляет

собой важное медицинское мероприятие: с одной стороны, предупреждается возникновение респираторных инфекций у пациентов с БА, с другой — оказывается иммунотерапевтический эффект, схожий с таковым при аллергенспецифической иммунотерапии.

Для профилактики пневмококковой инфекции в Российской Федерации зарегистрированы 4 вакцинных препарата: 7-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина "Превенар", 10-валентная конъюгированная вакцина "Синфлорикс", 13-валентная конъюгированная вакцина (ПКВ-13) "Превенар-13", ППВ-23 "Пневмо-23". Все вакцины одобрены для применения в педиатрической практике, у взрослых к применению разрешены только вакцины "Превенар-13" (конъюгированная) и "Пневмо-23" (полисахаридная).

Существует необходимость разработки и внедрения конъюгированных вакцин против различных инфекций, только полисахаридных вакцинных препаратов недостаточно, это обусловлено их строением. При повторном многократном введении полисахаридных вакцинных препаратов титр антител в крови не нарастает и, соответственно, отсутствует ожидаемый протективный эффект.

Вакцина "Пневмо-23" (*Sanofi Pasteur*, Франция) состоит из очищенных капсулярных полисахаридных антигенов пневмококков 23 серотипов. В каждой дозе вакцины содержится по 25 мкг полисахаридного антигена *S. pneumoniae* каждого из 23 серотипов (1–5, 6В, 7F, 8, 9V, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), консервант (фенол до 1,25 мг), изотонический буферный раствор ($\leq 0,5$ мл) [2].

Вакцина "Превенар-13" (*Pfizer*, США) представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3–5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM¹⁹⁷ и адсорбированные на алюминия фосфате. В состав вакцины входит по 2,2 мкг полисахаридов всех перечисленных серотипов, за исключением полисахарида серотипа 6В, количество которого составляет 4,4 мкг. Указанные полисахариды конъюгированы с ≈ 32 мкг белка-носителя CRM¹⁹⁷. Вспомогательные вещества: алюминия фосфат (0,5 мг), натрия хлорид (4,25 мг), янтарная кислота (0,295 мг), полисорбат 80 (0,1 мг), вода для инъекций ($\leq 0,5$ мл) [3].

В состав вакцины "Превенар-13" также входит уникальный серотип пневмококка 6А, отсутствующий в полисахаридной вакцине "Пневмо-23". В связи с этим у пациента, получившего оба вакцинных препарата, ожидается выработка иммунологической защиты против 24 серотипов пневмококка.

В работе [4] продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость ПКВ-13 у пациентов с БА, однако сравнительная оценка клинической эффективности полисахаридной и конъюгированной пневмококковых вакцин при БА не проводилась.

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с БА при использовании ПКВ-13 и ППВ-23.

Материалы и методы

В проспективном открытом одноцентровом исследовании приняли участие пациенты с БА ($n = 59$), наблюдавшиеся в клиниках Самарского государственного медицинского университета в период с сентября 2012 г. по июль 2014 г. (дата включения в исследование 1-го пациента — 12.09.12, последнего — 01.07.13).

Критерии включения:

- возраст — от 18 лет;
- диагноз БА любой степени тяжести, состояние вне обострения заболевания;
- отсутствие вакцинации против пневмококка;
- подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 лет;
- острые инфекционные заболевания, в т. ч. туберкулез;
- активная фаза хронических вирусных гепатитов;
- психические расстройства;
- почечная или печеночная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- гиперчувствительность к компонентам вакцины;
- тяжелые осложнения при предшествующих вакцинациях;
- беременность;
- аутоиммунные заболевания;
- вакцинация против пневмококка в анамнезе.

Таблица 1
Характеристика пациентов с БА исследуемых групп по возрасту и тяжести заболевания

Течение БА	1-я группа		2-я группа	
	Возраст, годы (среднее \pm СО) (<i>min</i> ; <i>Me</i> ; <i>max</i>)	Всего, <i>n</i> (%)	Возраст, годы (среднее \pm СО) (<i>min</i> ; <i>Me</i> ; <i>max</i>)	Всего, <i>n</i> (%)
Легкое интермиттирующее	49,3 \pm 14,9 (37; 45; 66)	3 (9,1)	20	1 (4)
Легкое персистирующее	53,7 \pm 21,3 (19; 61,5; 78)	10 (30,3)	56,1 \pm 8,8 (37; 54; 67)	11 (44)
Средней степени	53,6 \pm 14,0 (22; 58; 73)	14 (42,4)	46,3 \pm 12,7 (27; 48,5; 64)	8 (32)
Тяжелой степени	49,5 \pm 7,9 (40; 49; 61)	6 (18,2)	44,8 \pm 13,0 (27; 52; 57)	5 (20)
Итого	52,5 \pm 15,3 (19; 55; 78)	33 (100)	53 (45,5; 60)	25 (100)

Примечание: *Me* – медиана; *СО* – стандартное отклонение; *max* – максимальное, *min* – минимальное значения; *Me* (Q1; Q3) – для величин с распределением, отличным от нормального.

Больные БА были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 34$) – привитые ПКВ-13 "Превенар-13", 2-я ($n = 25$) – ППВ-23 "Пневмо-23". Объем групп определялся количеством имеющихся вакцин. Пациенты распределялись подряд сначала в 1-ю, потом во 2-ю группу. Завершили исследование в соответствии с протоколом 58 пациентов (1 больной отозвал информированное согласие), в связи с этим его данные не были включены в анализ (набор данных *per protocol*). В табл. 1 приведена общая характеристика пациентов с БА 2 групп по возрасту и тяжести заболевания.

Пациенты 2 групп были сопоставимы по возрасту ($p = 0,4009$; тест Манна–Уитни), тяжести заболевания ($\chi^2 = 0,4486; 0,2824; 0,4178; 0,8611$ для легкого интермиттирующего, легкого персистирующего, средней тяжести и тяжелого течения БА соответственно). Характеристика пациентов обеих групп по объему получаемой бронхолитической и противовоспалительной терапии представлена в табл. 2 (анализ дан-

ных исходной сопоставимости пациентов обеих групп по получаемой базисной терапии БА); по сопутствующей патологии – в табл. 3.

Пациенты обеих групп никогда раньше не были привиты против пневмококковой инфекции. Степень тяжести, клинические особенности, степень функциональных расстройств системы дыхания диагностировалось в соответствии с GINA (2011) [5].

Проводился тщательный сбор анамнеза каждого участника исследования (выявление факторов риска, жалобы на кашель, выделение мокроты, одышку разной степени выраженности, усиливающуюся при физической нагрузке, периодические хрипы и свисты в груди). Для верификации диагноза БА было проведено исследование функции внешнего дыхания и проба с бронхолитиком (400 мкг сальбутамола) по стандартной методике.

В амбулаторных условиях пациенты получили по 1 дозе вакцины "Превенар-13" либо "Пневмо-23"

Таблица 2
Характеристика бронхолитической и противовоспалительной терапии у пациентов с БА обеих групп

Группа лекарственных средств	ПКВ-13, n (%); n = 33	ППВ-23, n (%); n = 25	p, ТКФ
Бронхолитики короткого действия (β_2 -агонисты, М-холинолитики)	11 (33,3)	15 (60)	0,0393
Бронхолитики длительного действия (β_2 -агонисты, М-холинолитики)	11 (33,3)	2 (8)	0,0212
Комбинированные бронхолитики	20 (60,6)	8 (32)	0,0286
иГКС	13 (39,4)	6 (24)	0,937
Комбинированная терапия (иГКС + бронхолитик длительного действия)	15 (45,5)	15 (60)	0,2028
Системные иГКС	1 (3)	–	0,569
Антилейкотриеновые препараты	–	1 (4)	0,431

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ТКФ – точный критерий Фишера.

Таблица 3
Характеристика сопутствующей патологии у пациентов с БА обеих групп

Сопутствующая нозология	ПКВ-13, n (%); n = 33	ППВ-23, n (%); n = 25	p, ТКФ
Хроническое легочное сердце	1 (3)	0	0,569
Хронический лимфолейкоз	1 (3)	0	0,569
Стенокардия напряжения	10 (30,3)	4 (16)	0,9441
Сердечная недостаточность Н1–Н3	12 (36,4)	3 (12)	0,0339
Гипертоническая болезнь	17 (51,5)	10 (40)	0,2731
Сахарный диабет 2-го типа	1 (3)	1 (4)	0,4991
Атопический дерматит	1 (3)	0	0,569
Мочекаменная болезнь	1 (3)	2 (8)	0,3208
Хронический пиелонефрит	3 (9,1)	2 (8)	0,7133
Аллергический ринит	7 (21,2)	7 (28)	0,3842
Ишемическая болезнь мозга, дисциркуляторная энцефалопатия	1 (3)	4 (16)	0,0911
Постинфарктный кардиосклероз	2 (6,1)	2 (8)	0,5522
Хронический колит	1 (3)	0	0,569
Остеохондроз	2 (6,1)	1 (4)	0,7486
Миома матки	1 (3)	0	0,569
Хронический гастрит	1 (3)	2 (8)	0,3208
Хронический холецистопанкреатит	7 (21,2)	5 (20)	0,6666
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	1 (3)	0	0,569
Хронический синусит	1 (3)	0	0,569
Гипотиреоз	1 (3)	0	0,569
Ревматоидный артрит	1 (3)	0	0,569
Хронический тонзиллофарингит	2 (6,1)	0	0,3194
Остеопороз	1 (3)	0	0,569
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	0	2 (8)	0,1815

внутримышечно в левое плечо в соответствии с инструкцией по применению.

Клиническая эффективность оценивалась за 1 год до и в течение 1 года после вакцинации больных БА против пневмококковой инфекции по числу:

- обострений БА;
- курсов антибактериальной терапии;
- госпитализаций по поводу обострения БА.

Под обострением БА понималось усиление симптомов одышки, кашля, появление хрипов и свистов в грудной клетке, потребовавшее обращения за медицинской помощью и модификации проводимой терапии, о чем имеется подтверждение в первичной документации больных.

Под количеством курсов антибактериальных препаратов понималось число курсов приема таких за 1 год до и в течение 1 года после вакцинации по причине обострения БА, а также по любым другим причинам, не связанным с БА. Данная информация также подтверждена записью в первичной документации пациентов.

Под госпитализацией понималось поступление больного на лечение в стационар по поводу БА как в плановом, так и в экстренном порядке. Подтверждением госпитализации служила выписка из истории болезни либо запись в амбулаторной карте пациента. В ходе работы собиралась информация обо всех госпитализациях за 1 год до и в течение 1 года после вакцинации.

Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами и рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Министерства здравоохранения РФ согласно Протоколу от 05.09.12 № 122, утвержденному комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *StatPlus 2009 Professional 5.8.4*. Описательная статис-

тика для нормально распределенных величин представлена в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, а для величин с распределением, отличным от нормального – в виде медианы (*Me*) и межквартильного интервала. Статистическая значимость различий оценивалась с использованием критерия χ^2 , тестов Уилкоксона и Манна–Уитни, ТКФ.

Результаты и обсуждение

Статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$; тест Манна–Уитни) по числу обострений БА, курсов антимикробных химиопрепаратов и госпитализаций за 1 год до и в течение 1 года после вакцинации при сравнении исходно и в конце исследования не выявлено (табл. 4).

В группе привитых вакциной "Превенар-13" без учета степени тяжести заболевания снизилось число обострений БА с 1 (1; 3) до 0 (0; 0) ($p < 0,001$; тест Уилкоксона). При вакцинации пациентов с БА вакциной "Пневмо-23" без учета степени тяжести заболевания число обострений БА также снизилось – с 2 (1; 4) до 0 (0; 1) ($p < 0,001$; тест Уилкоксона).

При вакцинации "Превенар-13" пациентов с БА статистически значимо снизилось число курсов антимикробных химиопрепаратов с 1 (0; 1,75) до 0 (0; 0) ($p < 0,001$; тест Уилкоксона), использование препарата "Пневмо-23" способствовало снижению данного показателя с 2 (1; 3) до 0 (0; 1) ($p < 0,01$; тест Уилкоксона). Частота госпитализаций в группе вакцинированных "Превенар-13" снизилась с 0 (0; 1) до 0 (0; 0) за 1 год после вакцинации ($p < 0,01$); среди привитых "Пневмо-23" данный показатель также достоверно уменьшился с 0 (0; 1) до 0 (0; 0) ($p < 0,01$). Выявлено преимущество использования конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с БА по сравнению с полисахаридной ($p = 0,0163$; ТКФ) (табл. 5).

Таблица 4
Число обострений заболевания, курсов антимикробной химиотерапии и госпитализаций у пациентов с БА на протяжении 1 года до и 1 года после вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ-13 (n = 33) и ППВ-23 (n = 25); Me (Q1; Q3)

Число обострений БА в течение 12 мес.				Число курсов антимикробных химиопрепаратов в течение 12 мес.				Число госпитализаций в течение 12 мес.			
до вакцинации		после вакцинации		до вакцинации		после вакцинации		до вакцинации		после вакцинации	
ПКВ-13	ППВ-23	ПКВ-13	ППВ-23	ПКВ-13	ППВ-23	ПКВ-13	ППВ-23	ПКВ-13	ППВ-23	ПКВ-13	ППВ-23
1 (1; 3)	2 (1; 4)	0 (0; 0)**	0 (0; 1)**	1 (0; 1,75)	2 (1; 3)	0 (0; 0)**	0 (0; 1)*	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (тест Уилкоксона); ** – $p < 0,001$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (тест Уилкоксона).

Таблица 5
Анализ клинических исходов вакцинации по признаку "наличие обострения БА (без эффекта) – отсутствие обострения БА (положительный эффект)"

Группа исследования	Положительный эффект (отсутствие обострения БА), n	Без эффекта (обострение БА), n
Вакцинированные "Пневмо-23", n = 25	14	11
Вакцинированные "Превенар-13", n = 33	28	5

Примечание: $p = 0,0163$; ТКФ.

Заключение

Продемонстрирована клиническая эффективность (снижение числа обострений, курсов антибактериальных химиопрепаратов и госпитализаций) применения ППВ-23 и ПКВ-13 у пациентов с БА.

При наличии выбора введения ПКВ-13 или ППВ-23 у пациентов с БА предпочтительно применение конъюгированного вакцинного препарата.

Требуется дополнительное изучение и детальное сравнение не только клинической эффективности, но и микробиологического, иммунологического и других эффектов при использовании "Превенар-13" и "Пневмо-23" у пациентов с БА.

Данное исследование с небольшим размером выборки носит пилотный характер, требуется подтверждение полученных результатов у большего числа больных БА в рамках хорошо спланированных постмаркетинговых клинических исследований.

Литература

1. Лукачев И.В. Специфический IgG-, IgE-ответ и течение бронхиальной астмы у детей в процессе вакцинации препаратами "Пневмо-23" и "Акт-Хиб": Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
2. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2008; 83: 373–384.
3. Чучалин А.Г. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых и пациентов групп риска: резолюция Междисциплинарного совета экспертов. *Пульмонология.* 2012; 6: 139–142.
4. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. Первые результаты применения 13-валентной конъюгирован-

ной пневмококковой вакцины у больных хронической бронхолегочной патологией: оценка безопасности и переносимости. *Российский аллергологический журнал.* 2013; 4: 18–23.

5. Global initiative for chronic obstructive lung disease. *National Institutes of Health.* 2011; 100.

Поступила 08.07.14
УДК 616.248-085.371

References

1. Lukachev I.V. Specific IgG and IgE Responses and Clinical Course of Child Asthma During Vaccination with "Pneumo-23" and "Akt-Khib" vaccines: Diss. Moscow; 2004 (in Russian).
2. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2008; 83: 373–384.
3. Chuchalin A.G. Current approach to prevention of pneumococcal disease in adults and high-risk groups using vaccination: a resolution of Interdisciplinary Expert Council. *Pul'monologiya.* 2012; 6: 139–142 (in Russian).
4. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. Preliminary results of vaccination with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic bronchopulmonary disease: evaluation of safety and tolerability. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2013; 4: 18–23 (in Russian).
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *National Institutes of Health.* 2011; 100.

Received July 08, 2014
UDC 616.248-085.371

Информация об авторе

Протасов Андрей Дмитриевич – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (927) 744-41-26; e-mail: crosss82@mail.ru