

Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции

Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов

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

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; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@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; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Резюме

За последние годы произошли изменения в подходах и концепциях вакцинопрофилактики как на международном уровне, так и в отечественном здравоохранении. Приоритет отдается изучению эффективности вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной. В Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск) вакцинация пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13) Превенар-13 проводится с 2012 г., база наблюдения составляет > 500 пациентов. Опыт применения вакцинопрофилактики за последние годы обобщен в предыдущих публикациях. **Целью** настоящего исследования явился анализ проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ-13 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) за 4 года. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 394$) мужского пола, проходившие лечение или наблюдаемые в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница № 4» и Городском пульмонологическом центре (Челябинск) в 2012–2016 гг. Проведен анализ количества обострений ХОБЛ, госпитализаций в стационар, числа случаев развития пневмонии, степени одышки, функциональных показателей. Рассчитаны прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO. Проведена оценка экономической эффективности вакцинации. **Результаты.** При включении вакцинопрофилактики ПКВ-13 в план ведения пациентов стабилизируются основные функциональные показатели респираторной системы. Индексы BODE, DOSE и ADO имеют достоверную, статистически значимую тенденцию к уменьшению через 1 год с сохранением эффекта через 4 года наблюдения. Использование прогностических оценочных индексов является надежным инструментом для контроля эффективности проводимой терапии. У некурящих пациентов через 4 года после применения ПКВ-13 достоверно снижается число инфекционных обострений и пневмоний. На фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов в 2,6 раза увеличивается число пневмоний и обострений ХОБЛ. **Заключение.** Показано, что за счет сохранения эффекта на протяжении всех 4 лет наблюдения вакцинация с применением ПКВ-13 позволяет минимизировать число обострений ХОБЛ, показатели заболеваемости пневмонией и расходы системы здравоохранения, при этом экономия бюджета может достигать 78,5 % в год от предполагаемых затрат на данных пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пневмококковая конъюгированная вакцина Превенар-13, вакцинопрофилактика.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 376–383. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383

Epidemiological characteristics of chronic respiratory diseases in patients vaccinated against pneumococcal infection

Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Vovrovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Author information

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of the City Pulmonology Center; Chief pulmonologist of Chelyabinsk; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru

Vladimir N. Antonov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of the City Pulmonology Center; Chief pulmonologist of Chelyabinsk; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Abstract

The purpose of this study was to analyze prospectively clinical and economic effects of vaccination of COPD patients using conjugated pneumococcal vaccine PCV13 (Prevenar 13). **Methods.** The study involved 394 male patients treated in the Teaching Hospital No.4 and Chelyabinsk Pulmonary Center in 2012 – 2016. Number of COPD exacerbations, hospitalizations and cases of pneumonia was analyzed; dyspnea and lung function were also measured; BODE, DOSE, and ADO prognostic indices were calculated. The cost-efficacy of vaccination was assessed. **Results.** Vaccination with PCV13 vaccine allowed stabilization basic respiratory functional parameters. In a year after the vaccination, BODE, DOSE, and ADO indices significantly decreased and this effect maintained during four years. Number of infectious exacerbations and pneumonia cases significantly decreased in 4 years after vaccination in non-smoking patients. **Conclusion.** The prognostic indices are a reliable tool to evaluate efficacy of treatment. Vaccination allowed saving up to RUR 394.3 million (78.5%) per a year due to reduction in number of COPD exacerbations and rate of pneumonia.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, PCV13, vaccination.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. Epidemiological characteristics of chronic respiratory diseases in patients vaccinated against pneumococcal infection. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 376–383 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383

Вопросам профилактики пневмококковыми вакцинами на кафедре терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации уделяется повышенное внимание с 2006 г. До появления конъюгированных вакцин активно применялась и изучалась пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ-23); с 2012 г. приоритет отдается изучению эффективности вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13). За это время произошли изменения в подходах и концепциях вакцинации как на международном уровне, так и в отечественном здравоохранении. В бюллетене Всемирной организации здравоохранения от 06.04.12 подчеркнуто, что для формирования иммунной памяти иммунизацию против пневмококковой инфекции предпочтительно начинать с вакцины ПКВ-13¹. Проведение иммунопрофилактики, в т. ч. у взрослых, в Российской Федерации регламентируются Федеральным законом от 17.09.98 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», и календарем профилактических прививок (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.14 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»^{2,3}). С 2014 г. в национальный календарь профилактических прививок введена вакцинация против пневмококковой инфекции конъюгированными пневмококковыми вакцинами, где наряду с иммунизацией детей 1-го года жизни рекомендована вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 до 5 лет, а также взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу³. При этом в части «Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок» указано, что при проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации, что приобретает особую важность в свете последних изменений возрастных ограничений ПКВ-13. В соответствии с решением Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств от 20.09.15 ПКВ-13 (Превенар-13) может применяться с 2 мес. жизни и далее — без ограничения по возрасту. В календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям, предусмотренном Приложением № 2 к Приказу от 16.06.16, дополнены категории пациентов старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких⁴.

В опубликованном докладе рабочей группы GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), 2017) приоритет начала вакцинопрофилактики также отдается ПКВ-13, при этом оговариваются определенные схемы вакцинации и для ППВ-23, а также их совместного применения. В российских рекомендациях по ХОБЛ (2016) в разделе «Вакцинация» указано: «Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции, что существенно снижает заболеваемость пневмококковой пневмонией у этих пациентов» [1].

В последние годы особое внимание уделяется комплексному подходу в прогнозировании исходов заболевания и оценке проводимой терапии. В 2004 г. предложена шкала BODE, основанная не только на функциональных показателях (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)), но и на таких параметрах, как индекс массы тела (ИМТ), дистанция при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), одышка (диспноэ). Каждый из этих показателей имеет большой прогностический вес. Оценка состояния больных с помощью шкалы BODE позволяет лучше, чем по показателям ОФВ₁, прогнозировать риск летальности у пациентов с ХОБЛ [2]. Индекс BODE может снижаться при проведении интенсивных реабилитационных и лечебных мероприятий, в т. ч. вакцинопрофилактики.

Кроме того, в последние годы высокая актуальность вакцинопрофилактики связана также с тем, что ХОБЛ затрагивает, как правило, трудоспособное население, увеличивая экономические потери, как прямые, так и косвенные. По данным И.С. Крысанова (2014), экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию) составляет 61,6 млрд руб. В структуре прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ 77 % приходится на госпитализацию, 21 % — на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, 2 % — на скорую медицинскую помощь. Наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания [3].

Целью исследования явился анализ проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ-13 (Превенар-13) у больных ХОБЛ за 4 года.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 394$: все — мужчины; средний возраст — $62,13 \pm 6,16$ года), проходившие лечение или наблюдаемые в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница № 4» и Городском пульмонологическом центре (Челябинск)

¹ <http://www.who.int/wer>

² <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8007-federalnyy-zakon-157-fz-ot-17-sentyabrya-1998-g>

³ <http://base.garant.ru/70647158>

⁴ <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71336258/>

в 2012–2016 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза (GOLD, 2011) [4]. Структура пациентов представлена в табл. 1. У всех больных проводились клинические и инструментальные исследования – пульсоксиметрия; спирография на аппарате *Microlab (MicroMedicalLtd*, Великобритания), общая бодиплетизмография на приборе *Master Screen Body (Jaeger*, Германия). Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (*Medical Research Council Scal*, MRC; *C.Fletcher*, 1952) в баллах от 0 до 4 [5]. Проводился 6-МШТ [4]. Рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Рассчитаны прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO [4]. Индекс BODE широко применяется для оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией и представляет собой мультипараметрическую систему балльной оценки состояния пациента с ХОБЛ, позволяющую предсказывать риск летального исхода от любой причины и легочной патологии. Включает оценку следующих параметров:

- ограничение воздушного потока (ОФВ₁);
- пройденная дистанция при 6-МШТ;
- степень одышки по модифицированной шкале одышки mMRC (*modified Medical Research Council*);
- ИМТ.

Расчет индекса производится следующим образом: определяется величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл; далее все баллы суммируются. Итоговое значение может быть в диапазоне от 0 до 10.

Индекс DOSE включает оценку диспноэ (*Dyspnea*), обструкции (*Airflow Obstruction*), статуса курильщика (*Smoking Status*), частоты обострений (*Exacerbation Frequency*) и позволяет прогнозировать будущее обострение. Расчет производится аналогично расчету индекса BODE.

Индекс ADO – это мультипараметрическая система балльной оценки состояния пациента с ХОБЛ, включающая анализ обструкции (*Airflow obstruction*), диспноэ (*Dyspnea*) и возраст больного (*Old are*).

Учтена частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ и развития пневмоний. У всех пациентов про-

веден анализ медикаментозной терапии. Для вакцинопрофилактики использовались ПКВ-13 (Превенар-13) и ППВ-23 (Пневмо-23).

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю ($n = 150$) составили больные, вакцинированные ПКВ-13; 2-ю – пациенты с ХОБЛ, наблюдаемые в Городском пульмонологическом центре, но по разным причинам не привитые пневмококковыми вакцинами; 3-ю ($n = 32$) – вакцинированные ППВ-23. Группа наблюдения состояла из 212 лиц.

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

Результаты и обсуждение

В обеих группах преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений. Группы были сопоставимы по возрасту и степени тяжести заболевания.

Исходные показатели тяжести одышки и функциональные показатели респираторной системы были сопоставимы в 3 группах без существенных различий. В группах вакцинированных пациентов (1-я и 3-я) по сравнению с невакцинированными (2-я группа) уже через 1 год наблюдения отмечалось достоверное снижение степени выраженности одышки по шкале слабости – *Medical Research Council Weakness Scale* (MRC). Однако к 4-му году наблюдения прослеживаются различия: в группе вакцинированных ПКВ-13 отмечено сохранение динамики снижения одышки, а в группе ППВ-23 – практически возвращение к ее исходным значениям (табл. 2). В группе невакцинированных установлено недостоверное снижение одышки в 1-й год наблюдения за счет коррекции бронхолитической терапии без тенденции к сохранению, через 4 года наблюдения данный показатель превышал исходные значения.

В 1-й год наблюдения в группах вакцинированных выявлены следующие тенденции к статистически недостоверному увеличению показателей ОФВ₁: при использовании ПКВ-13 – практически без измене-

Таблица 1
Возрастной состав пациентов
Table 1
Age distribution of patients

Степень тяжести (GOLD)	Риск	Группа					
		1-я		2-я		3-я	
		число пациентов	возраст, годы	число пациентов	возраст, годы	число пациентов	возраст, годы
I	A	9	61,44 ± 4,11	8	62,24 ± 4,24	0	–
II	B	22	63,21 ± 4,34	21	64,13 ± 4,94	6	60,35 ± 5,12
III	C	69	63,64 ± 4,50	89	64,66 ± 4,28	10	61,24 ± 6,19
IV	D	50	62,19 ± 4,35	94	64,69 ± 4,72	16	61,12 ± 6,56
Всего		150	62,62 ± 4,32	212	63,93 ± 4,54	32	60,90 ± 5,95

Примечание: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких.

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели в процессе наблюдения
Table 2
Clinical and functional parameters during the follow-up

Группа	Число пациентов	Степень одышки, баллы				ОФВ ₁ , %				Достоверность различий внутри группы
		исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения			
			1-й	3-й	4-й		1-й	3-й	4-й	
			1	2	3	4	5	6	7	
1-я	150	2,99 ± 0,77	1,47 ± 0,54	1,50 ± 0,56	1,64 ± 0,56	48,88 ± 4,50	57,00 ± 3,51	56,51 ± 4,60	56,12 ± 4,52	$p_{1-2,3} < 0,05$
2-я	212	3,10 ± 1,19	2,55 ± 0,74	3,00 ± 0,99	3,22 ± 0,48	51,41 ± 4,51	50,42 ± 4,61	49,99 ± 4,60	48,25 ± 4,12	–
3-я	32	3,06 ± 0,66	1,51 ± 0,56	2,50 ± 0,51	2,8 ± 0,52	49,96 ± 8,41	55,53 ± 6,28	52,43 ± 6,24	50,14 ± 5,67	–
Достоверность различий меж- ду группами	–	–	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	–	–	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	–	–

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

ния в последующие годы, а в группе ППВ-23 – постепенное снижение к 4-му году. В данном случае отмечено некоторое стабилизирующее влияние вакцинации на функциональные показатели респираторной функции за счет уменьшения системного воспалительного ответа. В группе невакцинированных подобных изменений не зарегистрировано, однако установлена устойчивая, хотя и недостоверная тенденция к снижению ОФВ₁ (см. табл. 2). Это полностью укладывается в воспалительную концепцию развития ХОБЛ с прогрессивным нарастанием необратимой обструкции, несмотря на проводимую терапию [1].

Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70 % пациентов на момент обращения. Через 1 год наблюдения у вакцинированных 1-й и 3-й групп отмечается снижение числа обострений в 6,5 раза: со 130 до 25 случаев – в группе ПКВ-13 и с 25 до 4 случаев – в группе ППВ-23. У вакцинированных ПКВ-13 после вакцинации количество обострений через 3 года значимо не изменилось в сравнении с 1-м годом, т. е. эффективность вакцинации сохранялась как минимум в течение этого времени, однако к 4-му году наблюдения количество обострений ХОБЛ выросло на 28 % по сравнению с предыдущим годом. При анализе структуры обращений 95 % из них трактовались как неинфекционные – 90 % больных являлись курильщиками. Среди

некурящих обострений ХОБЛ не зафиксировано. В то же время число случаев во 2-й группе (невакцинированные) не изменилось – 178 случаев на 4-м году наблюдения (0,7 случая на 1 пациента) по сравнению 178 случаями исходно. У вакцинированных ППВ-23 количество обострений достоверно снизилось только в 1-й год наблюдения, затем наблюдалось возвращение к исходным показателям – 23 эпизода обострения ХОБЛ по сравнению с 25 эпизодами исходно.

К 4-му году отмечается и рост случаев госпитализаций за счет увеличения числа обострений. В группе сравнения количество госпитализаций через 1 год не уменьшилось с тенденцией к увеличению через 4 года наблюдения, в основном по причине инфекционного обострения. Рост числа обострений и госпитализаций во всех группах связан с прогрессированием воспалительных процессов в легочной ткани – как отражение системного воспаления.

Одним из основных показателей эффективности вакцинации являлось число пневмоний на фоне течения ХОБЛ – в течение 1-го года наблюдения после вакцинации Превенар-13 отмечалось 8 эпизодов из 25 эпизодов исходно (более чем в 3 раза). Через 3 года наблюдения зафиксировано только 6 госпитализаций с диагнозом внебольничная пневмония, т. е. 4-кратное снижение. К 4-му году наблюдения

Таблица 3
Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний
Table 3
Change in the rates of exacerbation, hospitalizations and pneumonia

Группа	Число пациентов	Количество обострений ХОБЛ в год				Количество госпитализаций в год				Количество пневмоний в год				Число умерших	Достоверность различий
		исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения				
			1-й	3-й	4-й		1-й	3-й	4-й		1-й	3-й	4-й		
1-я	150	130	25	24	32	143	25	25	32	24	8	9	7	2	$p < 0,05$
2-я	212	178	150	171	178	191	191	190	201	36	18	31	45	3	$p < 0,05$
3-я	32	25	4	11	23	28	6	24	28	8	2	8	13	2	$p < 0,05$
Достоверность различий меж- ду группами	–	–	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	–	–	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	–	–	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	–	–

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

зарегистрировано 8 случаев внебольничной пневмонии – у пациентов, принимающих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). При микробиологической диагностике мокроты отмечены либо отсутствие роста (62 % случаев), либо фиксация флоры ротоглотки в недиагностических титрах.

У невакцинированных лиц количество пневмоний составило 28 случаев в 1-й год (снижение на 13 %); к 4-му году наблюдения отмечалось увеличение числа госпитализаций по поводу пневмоний на 25 % (табл. 3). У вакцинированных ППВ-23 в 1-й год данный показатель снизился в 4 раза, однако через 4 года наблюдения превышал исходный уровень – 12 случаев vs 8 случаев.

По данным метаанализа *J.A. Walters, S. Smith et al.* (2010) [6], применение пневмококковых вакцин оказывает некоторое влияние на симптомы, но не может оказать существенного влияния на долговременные исходы. В настоящем исследовании при анализе смертности в группе вакцинированных ПКВ-13 зафиксировано 2 (0,013 %) летальных исхода, ППВ-23 – 2 (0,06 %), в группе невакцинированных – 3 (0,014 %). Все случаи были связаны с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью.

В обеих группах наблюдения проведен анализ бронходилатационной терапии, а в подгруппах

ХОБЛ – количества обострений. В группах вакцинированных и невакцинированных пациентов базисная терапия ХОБЛ не различалась и в зависимости от степени тяжести (I, II степень по GOLD), включала, как правило, пролонгированные β_2 -агонисты или М-холинолитические препараты (М-ХП). Больным ХОБЛ III и IV степени по GOLD назначалась комбинированная терапия пролонгированными β_2 -агонистами и М-ХП, иГКС. Пероральная терапия ГКС ни в одной из групп не проводилась. При сопоставлении количества обострений показано, что в группе вакцинированных, не получавших иГКС, за 4 года наблюдения таковых не зарегистрировано. Напротив, у получавших иГКС наблюдался значительный рост обострений, особенно в группе невакцинированных. Возможно, это связано с инфекционными обострениями, отмеченными у таких пациентов (табл. 4).

Кроме того, в ходе исследования до и после вакцинации рассчитывались и анализировались прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO. Результаты представлены в табл. 5.

Через 1 год в группе вакцинированных ПКВ-13 отмечено статистически значимое снижение индексов BODE, DOSE и ADO с сохранением эффекта через 4 года наблюдения. У пациентов после вакцина-

Таблица 4
Взаимосвязь терапии хронической обструктивной болезни легких и обострений
Table 4
A relationship between COPD therapy and exacerbations

Степень тяжести (GOLD)	Группа							
	1-я			2-я			3-я	
	число пациентов	терапия	количество обострений через 4 года	число пациентов	терапия	количество обострений через 4 года	терапия	количество обострений через 4 года
I	9	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП	0	8	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП	8	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП	0
II	22	Пролонгированные, М-ХП β_2 -агонисты, М-ХП	0	21	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП	13	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП	1
III	69	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + иГКС	8	89	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + иГКС	58	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + иГКС	5
IV	50	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + высокие дозы иГКС	24	94	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + высокие дозы иГКС	99	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + высокие дозы иГКС	18

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких; М-ХП – М-холинолитические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Таблица 5
Динамика показателей оценочных индексов
Table 5
Change in estimative indexes

Индекс	Исходно			1-й год			3-й год			4-й год		
	группа											
	ПКВ-13	невакцини- рованные	ППВ-23	ПКВ-13	невакцини- рованные	ППВ-23	ПКВ-13	невакцини- рованные	ППВ-23	ПКВ-13	невакцини- рованные	ППВ-23
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
BODE*	4,66 ± 1,20	4,66 ± 1,04	4,75 ± 1,41	2,41 ± 1,01	4,29 ± 1,02	2,68 ± 1,3	2,44 ± 1,04	4,86 ± 1,21	4,09 ± 1,39	2,52 ± 1,02	5,34 ± 1,02	4,26 ± 1,10
DOSE**	3,63 ± 0,95	3,46 ± 0,90	2,0 ± 0,8	1,50 ± 0,59	3,99 ± 0,78	1,50 ± 0,71	1,58 ± 0,63	3,45 ± 0,90	2,62 ± 0,83	2,01 ± 0,96	3,78 ± 0,71	2,21 ± 0,78
ADO	4,70 ± 1,01	5,01 ± 0,78	4,50 ± 0,98	3,06 ± 0,60	4,41 ± 0,83	2,96 ± 0,89	3,12 ± 0,62	4,94 ± 0,91	3,96 ± 0,64	3,34 ± 0,95	5,05 ± 0,65	4,21 ± 0,89

Примечание: ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина; * – $p_{1-4} < 0,05$; $p_{1-7} < 0,05$; $p_{1-10} < 0,05$; $p_{3-6} < 0,05$; ** – $p_{1-4} < 0,05$; $p_{1-7} < 0,05$.

ции ППВ-23 в 1-й год наблюдения отмечалась подобная же динамика, однако к 4-му году индексы BODE, DOSE и ADO статистически значимо повысились.

В группе невакцинированных выявлена недостаточная и незначительная динамика к снижению индексов за 1-й год наблюдения, вероятно, за счет коррекции терапии. К 4-му году наблюдения установлено практическое возвращение индексов BODE, DOSE и ADO к исходным показателям.

Экономическая оценка применения пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар-13

Помимо клинических аспектов профилактики обострения ХОБЛ, все большую актуальность приобретают вопросы экономической целесообразности. На основании полученных данных о частоте обострений ХОБЛ, заболеваемости пневмонией и числа госпитализаций оценена экономическая эффективность применения вакцинации ППВ-23 и ПКВ-13. В результате анализа эффективности профилактики обострений ХОБЛ установлено, что применение ППВ-23 в целом оставалось эффективным в течение первых 2 лет после вакцинации, статистически значимо сокращая число госпитализаций и амбулаторных обращений по причине ХОБЛ. Аналогичные результаты получены для схемы профилактики, включающей ПКВ-13, однако статистически значимого преимущества, несмотря на более выраженный эффект по сравнению с вакцинацией ППВ-23, не достигнуто. В то же время на 3-м году после вакцинации отмечается потеря эффекта от вакцинации с применением ППВ-23 – число госпитализаций по причине ХОБЛ (относительный риск (*relative risk* (RR)) – 0,84; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,68–1,03) и пневмоний (RR – 1,71;

95%-ный ДИ – 0,86–3,38) значимо не отличалось от такового в отсутствие вакцинации. На 4-й год после профилактики в группе вакцинированных ППВ-23 в сравнении с невакцинированными отличий с точки зрения эпизодов обострения ХОБЛ не наблюдалось (RR – 0,95; 95%-ный ДИ – 0,86–1,04), но отмечено значимое повышение числа обращений по причине пневмонии (RR – 2,01; 95%-ный ДИ – 1,24–3,27). В то же время при вакцинации с применением ПКВ-13 эффект сохранялся на протяжении 4 лет наблюдения, статистически достоверно сокращая число обращений как по причине ХОБЛ, так и пневмонии, достоверно превосходя ППВ-23 на 3-м и 4-м годах после вакцинации (табл. 6).

Учитывая различия в клинической эффективности по предотвращению обострений ХОБЛ и заболеваемости пневмонией, для каждой группы пациентов рассчитаны прямые затраты, связанные с издержками на вакцинацию, госпитализацию и амбулаторные обращения к врачу. Расчеты проводились согласно тарифному соглашению территориального отделения обязательного медицинского страхования Челябинской области. Стоимость 1 законченного случая стационарного лечения ХОБЛ составляет 16 500 руб., при пневмонии таковая достигает 22 000 руб.; при амбулаторном лечении ХОБЛ или пневмонии – 450 руб. Стоимость вакцин определена согласно результатам конкурсных торгов в Челябинской области и составила 1 400 и 1 550 руб. за 1 дозу ППВ-23 и ПКВ-13 соответственно.

Как видно из данных, представленных на рисунке, в 1-й год вакцинация позволяет сократить издержки системы здравоохранения в среднем на 11 420 руб. (68–72 %) для каждого больного ХОБЛ (без значимых различий между вакцинами). Схожие результаты получены при анализе прямых затрат системы здравоохранения на 2-й год после вакцина-

Таблица 6
Относительный риск нежелательных событий
Table 6
Relative risk of adverse events

Нежелательное событие	RR (95%-ный ДИ) ППВ-23 по сравнению с невакцинированными			RR (95%-ный ДИ) ПКВ-13 по сравнению с невакцинированными			RR (95%-ный ДИ) ПКВ-13 по сравнению с ППВ-23		
	год								
	1-й	3-й	4-й	1-й	3-й	4-й	1-й	3-й	4-й
Госпитализация или амбулаторное обращение при ХОБЛ	0,29 (0,17–0,51)	0,84 (0,71–0,99)	0,95 (0,86–1,04)	0,17 (0,12–0,25)	0,17 (0,12–0,25)	0,22 (0,16–0,30)	0,59 (0,31–1,15)	0,21 (0,14–0,30)	0,23 (0,17–0,32)
Амбулаторное обращение при ХОБЛ	0,18 (0,07–0,44)	0,43 (0,26–0,69)	0,90 (0,73–1,11)	0,24 (0,16–0,34)	0,20 (0,14–0,29)	0,25 (0,19–0,35)	1,33 (0,50–3,57)	0,47 (0,25–0,85)	0,28 (0,20–0,41)
Госпитализация при ХОБЛ	0,21 (0,10–0,43)	0,84 (0,68–1,03)	0,97 (0,88–1,07)	0,18 (0,13–0,27)	0,19 (0,13–0,27)	0,22 (0,17–0,22)	0,89 (0,40–1,99)	0,22 (0,15–0,33)	0,23 (0,17–0,32)
Госпитализация или амбулаторное обращение при пневмонии	0,74 (0,18–3,02)	1,71 (0,86–3,38)	2,01 (1,24–3,27)	0,63 (0,28–1,41)	0,41 (0,20–0,84)	0,22 (0,10–0,47)	0,85 (0,19–3,83)	0,24 (0,10–0,57)	0,11 (0,05–0,25)
Амбулаторное обращение при пневмонии	1,89 (0,41–8,71)	– –	4,18 (1,05–16,6)	0,40 (0,09–1,92)	1,41 (0,29–6,91)	0,85 (0,21–3,49)	0,21 (0,03–1,46)	– –	0,20 (0,04–0,96)
Госпитализация при пневмонии	– –	1,89 (0,95–3,78)	1,74 (0,98–3,10)	0,77 (0,29–2,04)	0,30 (0,13–0,71)	0,14 (0,05–0,39)	– –	0,16 (0,06–0,43)	0,08 (0,03–0,24)

Примечание: RR (*relative risk*) – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

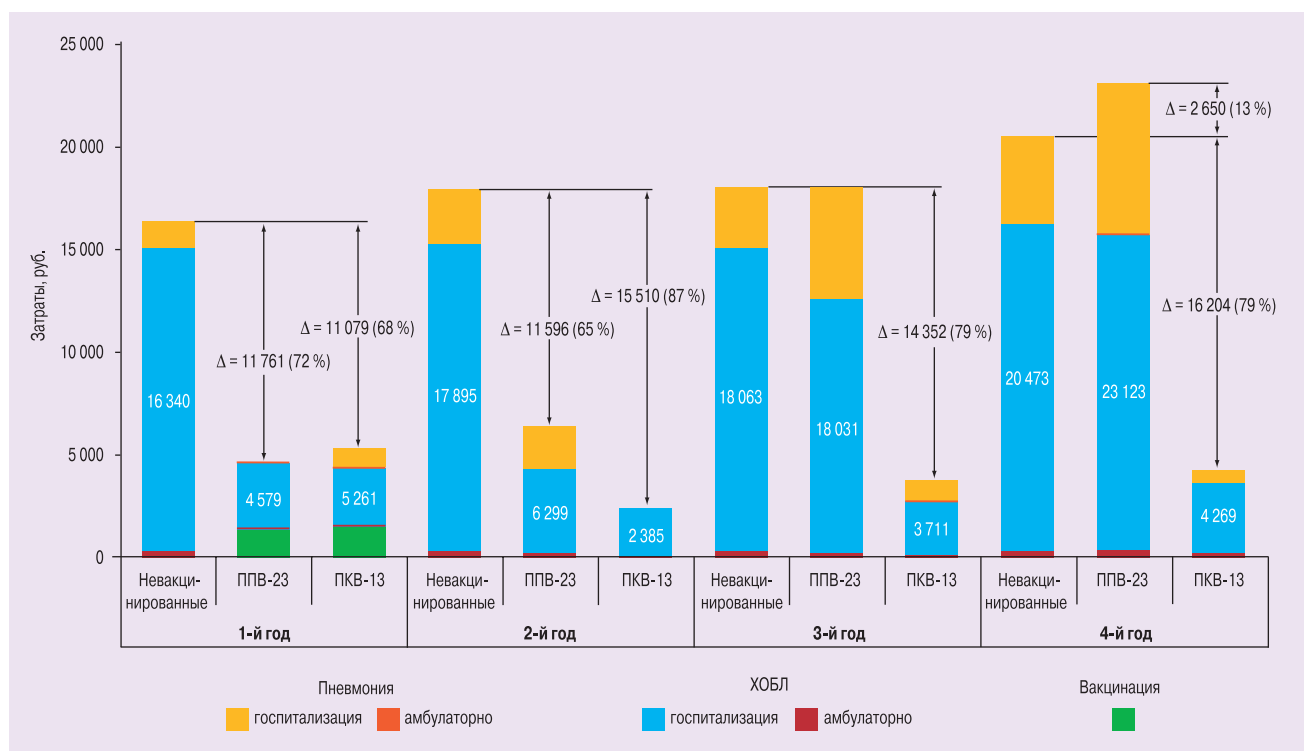


Рисунок. Затраты на профилактику и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких из расчета на 1 пациента
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure. Costs (in rubles) of prevention and treatment of COPD exacerbations per one patient

ции – экономия в сравнении с отсутствием профилактики достигала 11 596 руб. (65 %) – в случае применения ППВ-23 и 15 510 руб. (87 %) – ПКВ-13. Однако на 3-й год после вакцинации на фоне потери эффекта от профилактики с применением ППВ-23 расходы для данной альтернативы не отличались от таковых при отсутствии профилактики (18 031 и 18 063 руб. соответственно), в то время как ПКВ-13 сохраняет эффект и позволяет достигнуть экономии до 14 352 руб. (79 %) в год на 1 пациента. Применение ППВ-23 связано с ростом расходов системы здравоохранения, достигавших 23 123 руб. на 4-й год, что на 13 % выше, чем при отсутствии профилактики. Данные дополнительные расходы в первую очередь связаны с большим числом госпитализаций по причине пневмонии, в то время как при профилактике с применением ПКВ-13 экономия составляет 16 204 руб. (79 %) в год на 1 пациента. Учитывая число зарегистрированных больных ХОБЛ ($n \approx 27\,600$) в Челябинской области в год, установлено, что профилактика с применением вакцин ППВ-23 и ПКВ-13 позволит значительно сократить текущие издержки системы здравоохранения, достигающие в среднем 502,1 млн руб. в год. При этом максимальная экономия бюджетных средств отмечается на фоне вакцинации с применением ПКВ-13 за счет большей эффективности при предотвращении эпизодов обострений ХОБЛ и максимального сокращения числа госпитализаций без «ускользания» эффекта. Данная альтернатива позволит сократить ежегодные издержки системы здравоохранения до 107,8 млн руб. (в среднем на 78,5 %) в год.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- включение вакцинопрофилактики ПКВ-13 в план ведения пациентов позволяет стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы;
- после вакцинации ПКВ-13 у пациентов отмечается достоверная, статистически значимая тенденция к снижению индексов BODE, DOSE и ADO через 1 год с сохранением эффекта через 4 года наблюдения. Использование прогностических оценочных индексов являются надежным инструментом для контроля эффективности проводимой терапии;
- у некурящих пациентов через 4 года после применения ПКВ-13 достоверно снижается количество инфекционных обострений и пневмоний;
- на фоне приема иГКС количество пневмоний и обострений ХОБЛ увеличивается в 2,6 раза;
- за счет сохранения эффекта на протяжении 4 лет наблюдения вакцинация с применением ПКВ-13 позволяет минимизировать число обострений ХОБЛ, заболеваемость пневмонией и расходы системы здравоохранения, при этом экономия, при этом экономия бюджета может достигать 78,5 % в год от предполагаемых затрат на данных пациентов.

Благодарности

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции ООО «Пфайзер Инновации».

Acknowledgements

Pfizer provided financial support to an author for the development of the manuscript. The author's opinion could differ from the official position of the company.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> (дата обращения 10.07.2017).
2. Biscione G.L. BODE index and pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1320. DOI: 10.1183/09031936.06.0147705.
3. Белевский А.С. Клинико-экономическая эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 73–78. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-73-78.
4. GOLD 2011. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> (дата обращения 10.07.2017).
5. The MRC breathlessness scale adapted from Fletcher C.M., Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *J. R. Soc. Med.* 1952; 45: 576–586.
6. Walters J.A., Smith S., Poole P. et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic

obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (11): CD001390. DOI: 10.1002/14651858.cd001390.pub3.

Поступила 13.07.17

References

1. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 10 July, 2017].
2. Biscione G.L. BODE index and pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1320. DOI: 10.1183/09031936.06.0147705.
3. Belevskiy A.S. Clinical and economic efficacy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 73–78. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-73-78 (in Russian).
4. GOLD 2011. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 10 July, 2017].
5. The MRC breathlessness scale adapted from Fletcher C.M., Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *J. R. Soc. Med.* 1952; 45: 576–586.
6. Walters J.A., Smith S., Poole P. et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (11): CD001390. DOI: 10.1002/14651858.cd001390.pub3.

Received July 13, 2017