УДК 616.24-036.12-085.371

Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

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

В статье приводятся данные об анализе клинической и фармакоэкономической эффективности применения конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на протяжении 5 лет наблюдения. **Материалы и методы**. В исследование включены пациенты мужского пола (n = 394) с диагнозом ХОБЛ. Основными конечными точками наблюдения для оценки эффективности явились динамика показателей по модифицированной шкале одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, количества обострений, госпитализаций, числа пневмоний. Рассчитан также прогностический оценочный индекс BODE. У всех пациентов проведен анализ медикаментозной терапии. Для вакцинопрофилактики использовались пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ-13) Превенар-13 и пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ-23) Пневмо-23. **Результаты**. Установлено, что при включении в план ведения пациентов с ХОБЛ вакцинопрофилактики ПКВ-13 уменьшается степень одышки и стабилизируются основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. Показано, что вакцинация ПКВ-13 наряду с бронходилатацией может рассматриваться в качестве базисной терапии. При вакцинопрофилактике Превенар-13 уменьшается риск неблагоприятных событий при ХОБЛ и повышается выживаемость пациентов. **Заключение**. Продемонстрировано, что вакцинация с применением ПКВ-13 за счет сохранения эффекта на протяжении 5 лет наблюдения позволяет минимизировать число обострений ХОБЛ, заболеваемость пневмонией и расходы системы здравоохранения, при этом экономия бюджета может достигать в среднем 409,9 млн руб. в год.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинопрофилактика, конъюгированная вакцина.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 185–192. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192

Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 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; 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; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Abstract

This study was **aimed** at analysis of 5-year clinical efficacy and pharmacoeconomic effectiveness of conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods**. Male patients with COPD (n = 394) were involved in the study. Primary endpoints were changes in MMRC score, FEV_1, number of exacerbations and hospitalizations, and a rate of pneumonia. The BODE index was calculated. Drug therapy of all patients was analyzed. 13-valent conjugate pneumococcal vaccine PCV13 and 23-valent polysaccharide vaccine PPV23 were used for vaccination. **Results**. Vaccination with PCV13 resulted in improvement in dyspnea and lung function both for short-term and 5-year follow-up. Therefore, PCV13 could be considered as a part of the basic therapy along with bronchodilators. Vaccination with PCV-13 could reduce risk of unfavorable events in the course of COPD and improve the patients' survival. **Conclusion**. Vaccination with PCV13 in patients with COPD could reduce number of exacerbations, incidence of pneumonia, and the need in healthcare resources due to maintaining the effect during 5 years. Budget savings could reach 409.9 million rubles per a year.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, vaccination, conjugate vaccine.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology.* 2018; 28 (2): 185–192 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192

Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций остается актуальной проблемой в течение длительного периода [1, 2]. В первую очередь это обусловлено ростом распространения различных форм пневмококковой инвазии, их утяжелением, появлением устойчивых к большинству антибактериальных препаратов серотипов, поиском новых инструментов для ведения пациентов с различными пульмонологическими диагнозами, прежде всего – с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [2, 3]. Приоритет признается не только пульмонологами, но и специалистами смежных специальностей; из года в год перечень нозологий, при которых необходима вакцинация, увеличивается. Так, в клинических рекомендациях по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (2016) указано: «К универсальным рекомендациям, независимо от типа и выраженности ХСН, относится вакцинация гриппозной и пневмококковой вакциной» [4]. В публикациях, касающихся лечения больных с хронической почечной недостаточностью, хронических гломерулонефритов, особенно перед подготовкой к трансплантации органа, также большое значение уделяется вакцинопрофилактике, в частности против пневмококковой инфекции [5]. Приоритет отдается инактивированным вакцинам, т. к. их побочные эффекты минимальны и ограничены [6]. Также при использовании пневмококковых вакцин у больных различных категорий имеется множество не до конца изученных моментов и открытых вопросов. Это, прежде всего, касается пациентов с коморбидной патологией, к примеру, при сочетанном течении ХОБЛ и ишемической болезни сердца. В доступной литературе таких публикаций ограниченное количество и их явно недостаточно для полного понимания не только механизмов действия вакцин при данных нозологиях, но и влияния на исходы и прогноз заболеваний [7]. К тому же к настоящему времени накоплен определенный объем информации о влиянии вакцинации на основные моменты течения ХОБЛ, в частности о возможности снижения количества связанных с этим обострений, уменьшения госпитализаций, сокращения числа развития пневмоний, стабилизации основных клинико-функциональных показателей, в связи с этим можно говорить не просто о добавлении вакцинации к базисной терапии, а именно как об одном из основных ее компонентов [8].

Когда речь заходит о вакцинопрофилактике пневмококковыми вакцинами, нельзя не отметить экономическую составляющую. В подавляющем большинстве проведенных и опубликованных исследованиях показана экономия как бюджетных, так и личных средств граждан при применении вакцин [9]. Кроме того, подчеркивается необходимость постоянных исследований в этой области, т. к. важно использовать данные, касающиеся актуальных экономических реалий, а не только ссылаться на относительно устаревшие показатели, даже 5-летней давности [10].

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 применялась и изучалась 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ-23); с 2012 г. приоритет отдается изучению эффективности вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13). В настоящее время группа вакцинированных пациентов с ХОБЛ составляет > 500 человек, из них с 2012 г. наблюдаются больные (n = 150), вакцинированные ПКВ-13 и ППВ-23 (n = 32). Период наблюдения составляет 5 лет, когда можно уже делать реальные выводы об эффективности той или иной вакцины, а также о приоритетах их использования в отдельно взятых клинических ситуациях.

Целью исследования явился анализ проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики при использовании ПКВ-13 у больных ХОБЛ за 5 лет.

Материал и методы

В исследование включены пациенты мужского пола (n = 394; средний возраст – 63,32 (56,56; 70,41) года), получавшие в 2012–2017 гг. лечение или наблюдение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница № 4» и Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск). Характеристика возрастного состава пациентов по группам приведена в табл. 1. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2011) [1]. Всем больным проведено клинические и инструментальные исследования (пульсоксиметрия; спирография на аппарате *Microlab (Micro Medical Ltd*, Великобритания), общая бодиплетизмография на приборе *Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия).

Для оценки эффективности основными конечными точками наблюдения в течение 5 лет явились динамика баллов по шкале одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC), показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), число обострений, госпитализаций, пневмоний. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (*Medical Research Consil Scal*, MRC, *C. Fletcher,* 1952) в баллах от 0 до 4 [11]. Проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) [12]. Рассчитывались индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле: масса тела (кг) / рост (м)^2, а также прогностический оценочный индекс BODE 1, 2, который широко применяется для оценки состояния пациентов с бронхолегочной

Пульмонология. 2018; 28 (2): 185–192. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192

Таблица 1
Возрастной состав пациентов
Table 1
Age distribution of patients

Степень тяжести по GOLD	Риск	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		n	возраст, годы	*n*	возраст, годы	*n*	возраст, годы
I	A	9	62,34 (59,23; 65,45)	8	63,24 (59,10; 67,38)	0	
II	B	22	64,31 (59,97; 68,65)	21	65,13 (60,19; 70,07)	6	61,35 (56,23; 66,47)
III	C	69	64,51 (60,01; 69,01)	89	65,66 (61,38; 69,94)	10	62,24 (57,05; 67,43)
IV	D	50	63,11 (58,76; 67,46)	94	65,69 (60,97; 60,70,41)	16	62,12 (56,56; 67,68)
Итого		150	64,12 (59,23; 69,01)	212	64,75 (59,10; 70,41)	32	61,96 (56,23; 67,68)

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

патологией и представляет собой мультипараметрическую систему оценки состояния пациента с ХОБЛ, позволяющую предсказывать риск летального исхода от любой причины и легочной патологии. Индекс BODE включает оценку следующих параметров:

- ограничение воздушного потока (ОФВ$_1$);
- пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ;
- степень одышки по шкале mMRC;
- ИМТ.

Расчет индекса BODE производится следующим образом: определяются величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл, затем все баллы суммируются; итоговое значение может быть в диапазоне от 0 до 10.

Для вакцинопрофилактики использовались ПКВ-13 Превенар-13 и ППВ-23 Пневмо-23.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на 3 группы наблюдения: 1-ю (n = 150) составили больные, вакцинированные ПКВ-13; 2-ю – пациенты с ХОБЛ, наблюдавшиеся в Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск), но по различным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами; 3-ю (n = 32) – вакцинированные ППВ-23. Группу наблюдения составили 212 больных.

Для статистической обработки полученных результатов использовались программа *Statistica* для *Windows 13* и 3-хвостовой *t-test* с неравными дисперсиями. 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 возрастному составу и структуре степени тяжести заболевания.

В группах наблюдения прежде всего была проанализирована смертность. Среди невакцинированных пациентов отмечено 9 (0,04 %) летальных исходов; в группе вакцинированных ППВ-23 умерли 3 (0,09 %), в группе вакцинированных ПКВ-13 – 2 (0,013 %). Все случаи смерти у вакцинированных пациентов были связаны с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью. В группе невакцинированных пациентов 2 смерти были ассоциированы с развитием тяжелой внебольничной пневмонии.

Основными клинико-функциональными показателями, оцениваемыми в баллах по шкале mMRC в течение 5 лет, были уровень одышки и динамика ОФВ$_1$ при исследовании функции внешнего дыхания. Данные показатели являются достаточно чувствительными для динамического анализа состояния респираторной системы пациента. У больных, вакцинированных ПКВ-13, одышка статистически

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели пациентов по группам в процессе наблюдения
Table 2
Clinical and functional parameters of patients during the follow-up

Группа	Число пациентов, *n*	Степень одышки, баллы			ОФВ$_1$, %			*p*
		исходно	1-й год	через 5 лет	исходно	1-й год	через 5 лет	
		1	2	3	4	5	6	
1-я	150	2,99 (2,22; 3,76)	1,47 (0,93; 2,01)	1,68 (1,15; 2,21)	48,88 (44,38; 53,38)	57,00 (53,49; 60,51)	57,05 (54,55; 59,55)	$p_{1-2,3} < 0,05$
2-я	212	3,10 (2,21; 3,99)	2,55 (1,81; 3,29)	3,31 (2,87; 3,75)	51,41 (46,9; 55,92)	50,42 (45,81; 55,03)	48,25 (43,07; 53,43)	
3-я	32	3,06 (2,40; 3,72)	1,51 (0,95; 2,07)	2,98 (2,39; 3,57)	49,96 (41,55; 58,37)	55,53 (49,25; 61,81)	49,16 (44,01; 54,51)	$p_{2-3} < 0,05$
Достоверность различий между группами			$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$			$p_{1-2,3} < 0,05$	

Примечание: ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; *p* – достоверность различий..

достоверно снизилась к 1-му году наблюдения, практически оставаясь таковой через 5 лет (табл. 2). Вероятно, это связано с регрессом воспалительного процесса в легочной ткани, уменьшением системного воспаления и относительным восстановлением проходимости бронхов. Данные о влиянии вакцинации на уровень маркеров системного воспаления были продемонстрированы в предыдущих публикациях [7]. Улучшение показателей бронхиальной обструкции видно из динамики $ОФВ_1$ на протяжении 5 лет наблюдения: к 1-му году после вакцинации ПКВ-13 наблюдается статистически значимое увеличение данного показателя с сохранением положительной динамики к 5-му году (см. табл. 2).

У пациентов, вакцинированных ППВ-23, отмечена положительная динамика индекса одышки только к 1-му году наблюдения. Через 5 лет уровень одышки практически не отличался от исходного, в т. ч. не выявлено различий от данного показателя у невакцинированных. Отмечена позитивная динамика $ОФВ_1$ в 1-й год, затем зафиксировано его ежегодное падение, вплоть до снижения ниже исходного значения к 5-му году наблюдения. Таким образом, исходя из динамики представленных клинико-функциональных показателей, видно, что отсутствие формирования клеток памяти иммунного ответа при вакцинации неконъюгированной полисахаридной вакциной к 5-му году наблюдения практически сводит на нет все положительные эффекты и требуется ревакцинация. Однако исходя из данных литературы, ревакцинация ППВ-23 практически всегда сопровождается эффектом гипореспонсивности[1, 2].

Следующими контрольными точками наблюдения явились частота обострений и пневмоний, а также количество связанных с ними госпитализаций.

Частые обострения ХОБЛ на момент обращения наблюдались в среднем у 70 % пациентов. Среди вакцинированных 1-й и 3-й групп через 1 год наблюдения отмечается снижение числа обострений в 6,5 раза – со 130 (866 на 1 тыс. пациентов) до 25 (166,7 на 1 тыс. пациентов) случаев в группе ПКВ-13 и с 25 (750,0 на 1 тыс. пациентов) до 4 (125,0 на 1 тыс. пациентов) случаев в группе ППВ-23. У вакцинированных ПКВ-13 через 5 лет количество обострений по сравнению с 1-м годом после вакцинации значимо не изменилось и составило 33 случая (220,0 на 1 тыс. пациентов) – в 4 раза ниже показателей до начала иммунизации; данные показатели говорят о том, что эффективность вакцинации ПКВ-13 сохраняется как минимум в течение 5 лет наблюдения.

В то же время во 2-й группе наблюдения (невакцинированные пациенты) увеличилось число обострений ХОБЛ – 188 случаев (734,4 на 1 тыс. пациентов) в 5-й год наблюдения по сравнению со 178 исходно. У вакцинированных ППВ-23 данный показатель достоверно снизился только в 1-й год наблюдения, затем отмечается возвращение к исходным значениям – 26 эпизодов обострения ХОБЛ (812 на 1 тыс. пациентов) к 5-му году *vs* 24 (750,0 на 1 тыс. пациентов) случаев исходно. Таким образом, через 5 лет наблюдения у больных ХОБЛ, привитых ПКВ-13, отмечено в 3,3 раза меньше обострений в сравнении с непривитыми, и в 3,7 раза – в сравнении с привитыми ППВ-23 (рис. 1).

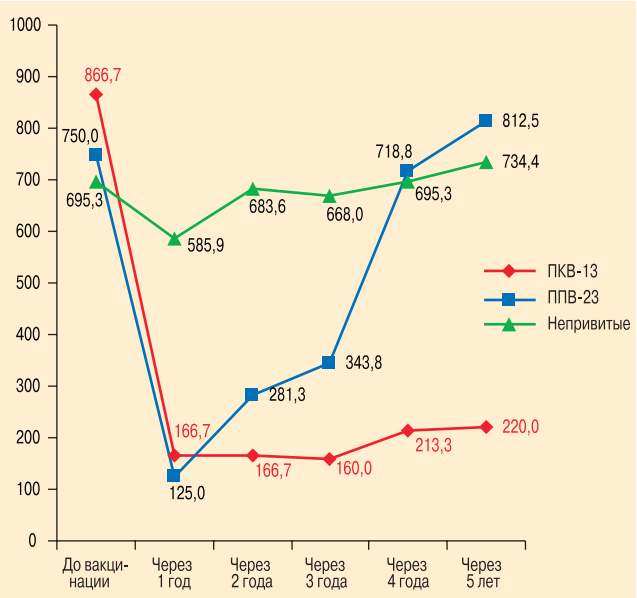

Рис. 1. Частота обострений хронической обструктивной болезни легких (на 1 тыс. пациентов) у вакцинированных и невакцинированных больных

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. COPD exacerbation rate (per 1,000 of patients) in vaccinated and unvaccinated patients

Количество госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ, выглядело следующим образом: к 1-му году наблюдения в обеих группах вакцинированных отмечалось значительное снижение числа госпитализаций – 25 *vs* 143 при вакцинации ПКВ-13 (0,16 на 1 пациента) и 6 *vs* 28 – при вакцинации ППВ-23 (0,18 на 1 пациента). Однако к 5-му году в группе ПКВ-13 этот показатель составил 0,21 на 1 пациента, а в группе ППВ-23 – 0,96. Таким образом, показатель госпитализации при вакцинации конъюгированной вакциной в 4,6 раза меньше по сравнению с неконъюгированной полисахаридной вакциной.

Одним из основных показателей эффективности вакцинации было количество пневмоний на фоне течения ХОБЛ. В течение 1-го года наблюдения после вакцинации ПКВ-13 отмечалось снижение числа случаев заболеваемости в 6,3 раза – 8 эпизодов (26,7 на 1 тыс. пациентов) *vs* 25 случаев (166,7 на 1 тыс. пациентов) исходно. К 5-му году наблюдения зарегистрировано 7 случаев внебольничной пневмонии (из них 3 амбулаторных), в 4 случаях потребовалась госпитализация в стационар, показатель заболе-

[1] Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2012; 87 (14): 129–144. Доступно на: *http://www.who.int/wer/2012/wer8714/en/* [Дата обращения 05.03.18].

[2] Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине: Учебное пособие. М.: Атмосфера; 2016.

Пульмонология. 2018; 28 (2): 185–192. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192

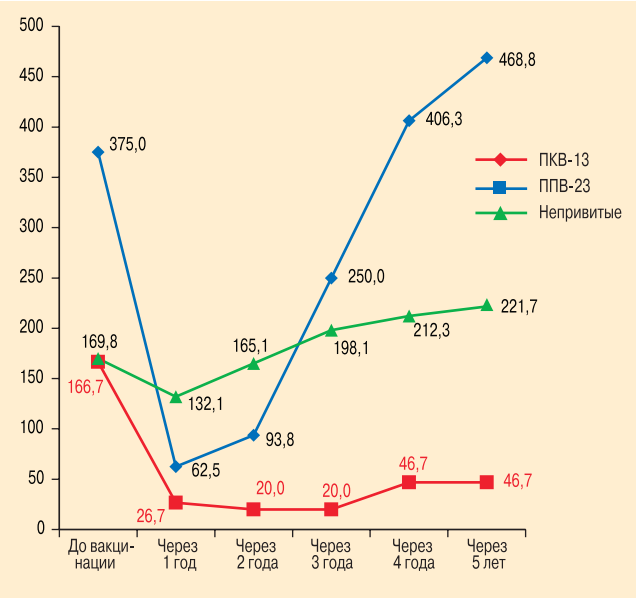

Рис. 2. Заболеваемость пневмониями среди вакцинированных и невакцинированных больных хронической обструктивной болезнью легких (на 1 тыс. пациентов)
Figure 2. Morbidity pf pneumonia in vaccinated and unvaccinated patients with COPD (per 1,000 of patients)

ваемости составил 46,7 на 1 тыс. пациентов и был в 3,6 раз ниже довакцинального уровня, однако эти больные принимали ингаляционные глюкокортикостероиды, что в разы увеличивало риск развития у них пневмонии.

При микробиологической диагностике мокроты либо не отмечалось роста (62 %), либо фиксировалась флора ротоглотки в недиагностических титрах. У больных без вакцинации число пневмоний составило 28 случаев в 1-й год (132,1 на 1 тыс. пациентов), к 5-му году наблюдения отмечалось увеличение числа госпитализаций по поводу пневмоний на 30 %, показатель заболеваемости составил 212,3 на 1 тыс. пациентов. У вакцинированных ППВ-23 число пневмоний снизилось в 4 раза к 1-му году наблюдения, однако через 5 лет превышало исходный уровень практически в 2 раза (13 случаев – прирост на 88 %) (406,3 на 1 тыс. пациентов) *vs* 8 случаев (250,0 на 1 тыс. пациентов), причем во всех случаях потребовалась госпитализация (табл. 3). Таким образом, в группе привитых вакциной ПКВ-13 показатель заболеваемости пневмониями был в 4,5 раза ниже, чем в группе невакцинированных и 8,5 раза ниже – по сравнению с привитыми ППВ-23 (рис. 2).

Кроме того, в исследовании был рассчитан и проанализирован прогностический оценочный индекс BODE до и после вакцинации. Индекс BODE имеет бóльшую предсказательную точность, чем ОФВ$_1$. На основании данного показателя можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ. Градации риска следующие: низкий (0–3 балла), средний (4–6 баллов) и высокий (7–10 баллов) (табл. 4).

Итак, у вакцинированных ПКВ-13 установлено достоверное снижение прогностического индекса до 2,41 в 1-й год, к 5-му году этот показатель отмечался на уровне 2,54, т. е. сохранялся низкий риск неблагоприятных исходов по причине ХОБЛ, в отличие от невакцинированных пациентов и вакцинированных ППВ-23, когда к 5-му году показано увеличение данного индекса до средних уровней риска неблагоприятных исходов.

Экономическая оценка применения ПКВ-13

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 было эффективно в течение первых двух лет после вакцинации, статистически значимо сокращая число госпитализаций и амбулаторных обращений по причине ХОБЛ. Аналогичные результаты получены для схемы профилактики, включающей ПКВ-13, однако несмотря на более выраженный по сравнению с ППВ-23 эффект, статистически значимого преимущества не достигнуто. В то же

Таблица 3
Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний
Table 3
Changes in rates of exacerbations, hospitalizations, and pneumonia

Группа	Число пациентов, *n*	Число обострений ХОБЛ в год			Число госпитализаций в год			Число пневмоний в год			Число умерших, n	*p*
		исходно	1-й год	через 5 лет	исходно	1-й год	через 5 лет	исходно	1-й год	через 5 лет		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1-я	150	130	25	33	143	25	32	25	4	7 (3 – амбулаторных, 4 – стационарных)	2	< 0,05
2-я	212	178	150	188	191	192	202	36	28	47 (5 – амбулаторных, 42 – стационарных)	9	
3-я	32	25	4	26	28	6	31	8	2	15 стационарных	3	
Достоверность различий между группами			p_{1-2} < 0,05			p_{1-2} < 0,05			p_{1-2} < 0,05			

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; *p* – достоверность различий.

Таблица 4
Динамика показателя прогностического индекса BODE
Table 4
Change in BODE index

Индекс BODE	Исходно			1-й год			Через 5 лет			*p*
	ПКВ-13	непривитые	ППВ-23	ПКВ-13	непривитые	ППВ-23	ПКВ-13	непривитые	ППВ-23	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	4,66 (3,5; 5,9)	4,66 (3,6; 5,7)	4,75 (3,3; 6,2)	2,41 (1,4; 3,4)	4,29 (3,3; 5,3)	2,68 (1,4; 3,9)	2,54 (1,5; 3,6)	5,86 (4,8; 6,9)	5,26 (4,2; 6,4)	$p_{1-4} < 0,05$

Примечание: BODE (*Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*) – индекс массы тела, обструкция, одышка, физическая нагрузка; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина.

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 отличались от таковых в группе без вакцинации. На 4-й год после профилактики в группе пациентов, вакцинированных при помощи ППВ-23, по сравнению с группой без вакцинации, не наблюдалось отличий с точки зрения эпизодов обострения ХОБЛ (RR – 0,95; 95%-ный ДИ – 0,86–1,04), но отмечалось значимое повышение числа обращений по причине пневмонии (RR – 2,01; 95%-ный ДИ – 1,24–3,27). Согласно данным, полученным на 5-й год наблюдения, продемонстрировано, что в группе вакцинированных ППВ-23 также отмечается статистически значимое увеличение числа госпитализаций по причине пневмонии (RR – 2,50; 95%-ный ДИ – 1,61–3,89). В свою очередь, при вакцинации с применением ПКВ-13 эффект сохранялся на протяжении всех 5 лет наблюдения, при этом значимо сокращалось число обращений по причине как ХОБЛ, так и пневмонии, что достоверно превосходило таковые в группе ППВ-23, начиная с 3-го года после вакцинации (табл. 5).

Учитывая различия в клинической эффективности по предотвращению обострений ХОБЛ и заболеваемости пневмонией, для каждой группы были рассчитаны прямые затраты, связанные с издержками на вакцинацию, госпитализации 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.; лечения пневмонии – 22 000 руб.; амбулаторного лечения ХОБЛ или пневмонии – 450 руб. Стоимость вакцин была определена согласно результатам конкурсных торгов в Челябинской области, составив 1 400 и 1 550 руб. за 1 дозу ППВ-23 и ПКВ-13 соответственно. Как видно из данных, представленных на рис. 3, в 1-й год вакцинаций издержки системы здравоохранения сокращаются в среднем на

Таблица 5
Относительный риск развития обострений, пневмоний и госпитализаций по их причине у вакцинированных и невакцинированных пациентов хронической обструктивной болезнью легких; RR (95%-ный ДИ)
Table 5
Relative risk of exacerbations, pneumonia, and hospitalizations corrected to their causes in vaccinated and unvaccinated patients with COPD

Нежелательное событие	ППВ-23 по сравнению с невакцинированными			ПКВ-13 по сравнению с невакцинированными			ПКВ-13 по сравнению с ППВ-23		
	1 год	4 года	5 лет	1 год	4 года	5 лет	1 год	4 года	5 лет
Госпитализация или амбулаторное обращение с ХОБЛ	0,29 (0,17–0,51)	0,95 (0,86–1,04)	1,00 (1,00–1,00)	0,17 (0,12–0,25)	0,22 (0,16–0,30)	0,44 (0,37–0,53)	0,59 (0,31–1,15)	0,23 (0,17–0,32)	0,44 0,37–0,53)
Амбулаторное обращение с ХОБЛ	0,18 (0,07–0,44)	0,90 (0,73–1,11)	0,97 (0,85–1,10)	0,24 (0,16–0,34)	0,25 (0,19–0,35)	0,24 (0,18–0,33)	1,33 (0,50–3,57)	0,28 (0,20–0,41)	0,25 (0,18–0,34)
Госпитализация с ХОБЛ	0,21 (0,10–0,43)	0,97 (0,88–1,07)	1,00 (1,00–1,01)	0,18 (0,13–0,27)	0,22 (0,17–0,22)	0,22 (0,16–0,30)	0,89 (0,40–1,99)	0,23 (0,17–0,32)	0,22 (0,16–0,29)
Госпитализация или амбулаторное обращение с пневмонией	0,74 (0,18–3,02)	2,01 (1,24–3,27)	2,23 (1,45–3,44)	0,63 (0,28–1,41)	0,22 (0,10–0,47)	0,20 (0,10–0,44)	0,85 (0,19–3,83)	0,11 (0,05–0,25)	0,09 (0,04–0,20)
Амбулаторное обращение с пневмонией	1,89 (0,41–8,71)	4,18 (1,05–16,6)	–	0,40 (0,09–1,92)	0,85 (0,21–3,49)	0,82 (0,20–3,39)	0,21 (0,03–1,46)	0,20 (0,04–0,96)	–
Госпитализация с пневмонией	–	1,74 (0,98–3,10)	2,50 (1,61–3,89)	0,77 (0,29–2,04)	0,14 (0,05–0,39)	0,13 (0,05–0,36)	–	0,08 (0,03–0,24)	0,05 (0,02–0,15)

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.

Пульмонология. 2018; 28 (2): 185–192. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192

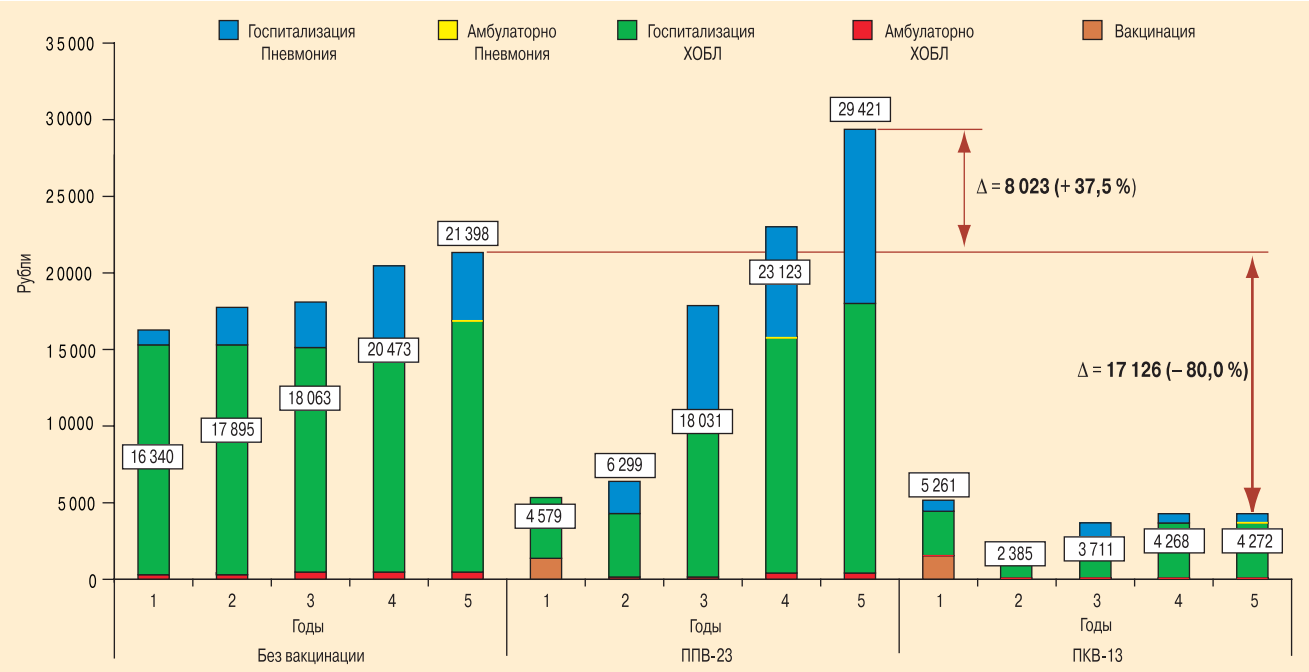

Рис. 3. Ежегодные расходы на ведение 1 больного хронической обструктивной болезнью легких, рубли
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.
Figure 3. Annual treatment costs (in rubles) for one patient with COPD

11 420 руб. (68–72 %) для каждого больного ХОБЛ без значимых различий между вакцинами. Схожие результаты получены при анализе прямых затрат системы здравоохранения во 2-й год после вакцинации – экономия в сравнении с отсутствием профилактики достигала 11 596 руб. (65 %) в случае применения ППВ-23 до 15 510 руб. (87 %) – для 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 отсутствия профилактики (18 031 и 18 063 руб. соответственно), в то время как при вакцинации ПКВ-13 эффект сохранялся, достигнув экономии до 14 352 руб. (79 %) в год на 1 пациента. Применение ППВ-23 было связано с ростом расходов системы здравоохранения, достигавших 23 123 руб. в 4-й год, что на 13 % выше, чем при отсутствии профилактики и на 8 023 руб. (37,5 %) – на 5-й год после вакцинации. Данные дополнительные расходы в первую очередь связаны с бóльшим числом госпитализаций по причине пневмонии, в то время как профилактика с применением ПКВ-13 позволяла экономить до 17 126 руб. (80 %) в год.

С учетом числа зарегистрированных больных ХОБЛ в Челябинской области (около 27 600 человек в год) установлено, что профилактика с применением вакцин ППВ-23 и ПКВ-13 в 5-летнем горизонте позволит значительно сократить текущие издержки системы здравоохранения – на 13,5 и 78,9 % соответственно. При этом максимальная экономия бюджетных средств отмечается на фоне вакцинации с применением ПКВ-13 – за счет большей эффективности в предотвращении эпизодов обострений ХОБЛ и максимального сокращения числа госпитализаций без «ускользания» эффекта данная альтернатива позволит сократить издержки системы здравоохранения Челябинской области на 2 049,9 млн руб. в течение 5 лет или в среднем – на 409,9 млн руб. в год.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- включение вакцинопрофилактики ПКВ-13 в план ведения пациентов позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения;
- вакцинация ПКВ-13 может рассматриваться как базисная терапия наряду с бронходилатационной;
- в случае вакцинопрофилактики ПКВ-13 уменьшается риск неблагоприятных событий при ХОБЛ и увеличивается выживаемость пациентов;
- вакцинация с применением ПКВ-13 позволяет минимизировать число обострений ХОБЛ, заболеваемость пневмонией и расходы системы здравоохранения за счет сохранения эффекта на протяжении всех 4 лет наблюдения, при этом экономия бюджета может достигать в среднем 409,9 млн руб. в год.

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

Acknowledgements
Pfizer Inc. 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.

Литература

1. GOLD 2011. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: *http://goldcopd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/* [Accessed 05 March, 2018].
2. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: *http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/* [Accessed 05 March, 2018].
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностикеи лечению хронической обструктивной болезни легких. 2016. Доступно на: *http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/* [Дата обращения 05.03.18].
4. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. 2016. Доступно на: *http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc_close/* [Дата обращения 05.03.18].
5. Горяйнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н. и др. Вакцинация пациентов с хронической почечной недостаточностью в пред- и посттрансплантационном периоде. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (12): 32–35. DOI: 10.17116/terarkh2015871232-35.
6. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018; 36 (2): 202–206. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.078.
7. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Влияние вакцинации на динамику бронхиального и системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (3): 29–33. DOI: 10.17116/terarkh201789329-33.
8. 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.
9. Hoshi S.L., Kondo M., Okubo I. Economic evaluation of immunisation programme of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide vaccine and the Inclusion of 13-Valent Pneumococcal Conjugate vaccine in the list for single-dose subsidy to the elderly in Japan. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0139140. DOI: 10.1371/journal.pone.0139140.
10. Wasserman M., Sings H.L., Jones D. et.al. Review of vaccine effectiveness assumptions used in economic evaluations of infant pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev. Vaccines*. 2018; 17 (1): 71–78. DOI: 10.1080/14760584.2018.1409116.
11. The MRC breathlessness scale addapted from Fletcher C.M. Discussion on the diagnosis of pulmonary emphysema. *J. Proc. R. Soc. Med*. 1952; 45 (9): 576–586.
12. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

Поступила 16.04.18

References

1. GOLD 2011. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: *http://goldcopd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/* [Accessed 05 March, 2018].
2. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: *http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-managementprevention-copd/* [Accessed 05 March, 2018].
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. 2016. Available at: *http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/* (in Russian).
4. ESC recommendations on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 2016. Available at: *http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc_close/* (in Russian).
5. Goryainov V.A., Kaabak M.M., Babenko N.N. et al. Vaccination of patients with chronic renal failure before and after transplantation. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015; 87 (12): 32–35. DOI: 10.17116/terarkh2015871232-35 (in Russian).
6. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018; 36 (2): 202–206. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.078.
7. Ignatova G.L., Antonov V.N. An impact of vaccination on bronchial and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017; 89 (3): 29–33. DOI: 10.17116/terarkh201789329-33 (in Russian).
8. Ignatova G.L., Antonov V.N. Epidemiology of chronic respiratory diseases under vaccination against pneumococcal infection. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (3): 376–383. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383 (in Russian).
9. Hoshi S.L., Kondo M., Okubo I. Economic evaluation of immunisation programme of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide vaccine and the Inclusion of 13-Valent Pneumococcal Conjugate vaccine in the list for single-dose subsidy to the elderly in Japan. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0139140. DOI: 10.1371/journal.pone.0139140.
10. Wasserman M., Sings H.L., Jones D. et. al. Review of vaccine effectiveness assumptions used in economic evaluations of infant pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev. Vaccines*. 2018; 17 (1): 71–78. DOI: 10.1080/14760584.2018.1409116.
11. The MRC breathlessness scale addapted from Fletcher C.M. Discussion on the diagnosis of pulmonary emphysema. *J. Proc. R. Soc. Med*. 1952; 45 (9): 576–586.
12. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

Received April, 16 2018