

## ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ НА РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Антонов В.Н.

*ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, Челябинск, e-mail: ant-vn@yandex.ru*

В статье представлены результаты исследования, показывающие проспективную клиническую эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар 13 у больных с ХОБЛ за 3 года в сравнении с пациентами без вакцинации. Материал и методы: в исследование всего было включено 362 пациента мужского пола, проходивших лечение в ОКБ № 4 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2015 годах. Средний возраст исследуемых пациентов составил  $62,73 \pm 4,07$  года. Всем больным проведено комплексное клиническое и инструментальное исследование. Степень одышки оценивалась по шкале MRC. Проанализированы частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ, число пневмоний за 3 года. Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар 13. Результаты и выводы: У вакцинированных больных происходит достоверное снижение уровня обострений ХОБЛ в 5,2 раза, по сравнению с невакцинированными пациентами и вследствие этого уменьшение числа госпитализаций в 5,5 раз за 3 года, количество эпизодов пневмоний уменьшается в 3 раза. Кроме того, у части пациентов снижается класс риска с D до B течения ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, вакцинопрофилактика, конъюгированная пневмококковая вакцина.

## VACCINAL EFFECT ON EARLY AND LATE RESULTS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Antonov V.N.

*South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: ant-vn@yandex.ru*

Results of a study, presented in the article, show prospective clinical effectiveness of vaccination conjugated pneumococcal vaccine Prevenar 13. There was comparison between the vaccinated patients with 3 years-COPD and patients without vaccination at all. Materials and methods: 362 male-patients, who treated in Regional Clinical Hospital №4 and Municipal Center of Pulmonology (Chelyabinsk, Russia) from 2012 to 2015, were included in the study. Average age of patients is  $62,73 \pm 4,07$  years. All of them got complex clinical and instrumental study. The degree of dyspnea was evaluated on a scale of MRC. Frequency of hospitalizations with exacerbations of COPD and quantity of pneumonia were analyzed. We used 13-valent conjugated pneumococcal vaccine Prevenar 13 for vaccination. Results and conclusions: There is significant 5.2. times-reduction in exacerbations of the vaccinated patients with COPD in comparison to the non-vaccinated patients. There is reduction of the number of hospitalizations in 5.5 times over 3 years and quantity of pneumonia episodes is reduced in 3 times. Moreover some patients changed the COPD risk class from D to B.

Keywords: COPD, vaccination, pneumococcal conjugated vaccine.

К проблеме хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не ослабевает внимание пульмонологов на протяжении многих лет [6]. Со времени принятия первой версии согласительного доклада «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» прошло уже 15 лет, тем не менее остается достаточно много нерешенных задач и проблем. В последнем пересмотре 2016 года подчеркивается особая важность влияния адекватного лечения пациента на выживаемость пациентов и несомненно на его качество жизни. Содержание раздела терапии осталось прежним, но информация разделилась на две части – задачи, направленные на немедленное улучшение состояния пациентов, уменьшение

выраженности симптомов заболевания, и задачи по уменьшению риска развития неблагоприятных событий в будущем (примером такого события являются обострения). Данное изменение подчеркивает необходимость рассмотрения как непосредственного, так и отсроченного влияния ХОБЛ на здоровье пациентов [4].

Базовым компонентом ведения больных остается бронходилатационная терапия. Бронхолитики применяются по потребности или регулярно для предотвращения появления или уменьшения выраженности симптомов (уровень доказательности А) [4,8]. Однако их применение не позволяет полностью контролировать пациента как в ближайшей, так и отдаленной перспективе. При обострении заболевания возникает необходимость в повышении дозы, что может обернуться токсическими реакциями. Установлено, что пациенты с хронической обструктивной болезнью легких переносят от одного до четырех и более обострений заболевания в течение года, и именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [1].

Среди основных причин обострений ХОБЛ удельный вес инфекционных обострений заболевания достигает 80 %, из них 50 % бактериальной этиологии [2]. Полученные в последнее время данные не только верифицируют бронхолегочную инфекцию, подтверждая ее роль при обострениях ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, среди больных с обострением ХОБ с показателями объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) более 50 % от должных основным этиологическим фактором инфекционного обострения (почти 50 %) оказались *S. pneumoniae* и *S. Aureus* [2].

Медико-социальное значение обострений ХОБЛ, кроме того, определяет высокая летальность у данной категории пациентов. Так, госпитальная летальность колеблется от 4 до 10 %, достигая 24 % у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации [6,7]. Еще более пессимистично оценивается долговременный прогноз у больных, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ, летальность среди которых в течение ближайшего года приближается к 40 % [5].

Для стабильного ведения пациента необходимы дополнительные инструменты и методы воздействия. Одним из важнейших компонентов терапевтической тактики, согласно рекомендациям GOLD 2016, является использование пневмококковых вакцин [8].

Целью исследования было оценить влияние конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар 13 (ПКВ13) на показатели обострения у больных с ХОБЛ в течение 3-х лет наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование всего было включено 362 пациента мужского пола, проходившие лечение в ОКБ № 4 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2014 годах. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD-2011 [2]. Средний возраст исследуемых групп составил  $62,73 \pm 4,07$  года.

Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования (пульсоксиметрия; спирография на аппарате Microlab (MicroMedicalLtd., Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreenBody (Jaeger, Германия), трансторакальная эхокардиография на Эхо-сканере Vivid E9 (GE, Норвегия).

Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (Medical Research Council Scale, MRC, C. Fletcher, 1952) и оценивалась в баллах от 0 до 4 [9]. Проведен тест САТ, отражающий общее самочувствие и влияние ХОБЛ на жизнь пациентов, результаты выражены в баллах от 0 до 40. Оценивалась частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ, частота развития пневмоний.

Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина (ПКВ13) Превенар-13. Оценивалась 3-х летняя проспективная эффективность через 3 года после вакцинации по параметрам:

- степень одышки (баллы);
- общее самочувствие;
- изменение параметров функции внешнего дыхания (ФВД);
- частота обострений заболеваний и развития пневмоний.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на две группы наблюдения. Первую группы (n=150) составили больные, вакцинированные ПКВ13. Вторая группа – пациенты с ХОБЛ, наблюдавшиеся в ГПЦ, но по различным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами. Группа составила 212 больных.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа STATISTICA для WINDOWS 13. Использовался t-test, с неравными дисперсиями, 3-х хвостовой. Рассчитывался относительный риск, доверительный интервал для разности средних. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К. Пирсона.

## Результаты и обсуждение

Таблица 1

Состав групп по степени тяжести ХОБЛ

		1 группа		2 группа	
Степень	Риск	n	Возраст	n	Возраст

тяжести					
GOLD 1	A	9	60,54±4,01	8	61,42±4,24
GOLD 2	B	22	62,13±4,54	21	63,43±4,94
GOLD 3	C	69	62,46±4,50	89	64,16±4,28
GOLD 4	D	50	61,59±4,35	94	64,19±4,72
	Итого	150	61,68±4,34	212	63,3±6,04

Как видно из представленного материала (см. таблицу 1) в обеих группах преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений. Группы были сопоставимы по возрастному составу и структуре степени тяжести.

Исходные показатели степени одышки и функциональные показатели респираторной системы были сопоставимы в обеих группах и не имели существенных различий. В группе вакцинированных пациентов (1 группа), по сравнению с невакцинированными (2 группа), уже через 1 год наблюдения отмечается достоверное снижение степени выраженности одышки по шкале MRC, которое сохраняется и через 3 года наблюдения (таблица 2). В группе невакцинированных пациентов отмечается недостоверное снижение одышки в первый год наблюдения за счет коррекции бронхолитической терапии, которое не имеет тенденции к сохранению, и через 3 года наблюдения практически возвращается к исходным показателям (таблица 2). Показатели ОФВ1 в группе вакцинированных ПКВ13 имели тенденцию к статистически достоверному увеличению в первый год наблюдения, с сохранением изменений в последующие года. В группе пациентов без вакцинации подобных изменений не зарегистрировано (таблица 2). Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями [3,4].

При анализе оценочного теста САТ отмечается достоверное уменьшение влияние ХОБЛ на жизнь пациента после вакцинации ПКВ13, с сохранением динамики к 3-му году наблюдения (с 24,6 до 19,6 баллов,  $p < 0,05$ ). В группе невакцинированных больных наблюдается недостоверное увеличение показателей оценочного теста (с 24,51 до 25,51 балла).

Таблица 2

## Клинико-функциональные показатели в процессе наблюдения

	Группа	Число пациентов (n)	Степень одышки, баллы			ОФВ1, %			Индекс САТ (баллы)			Достоверность различий внутри группы, p
			Исходно	Годы наблюдения		Исходно	годы наблюдения		Исходно	годы наблюдения		
				1 год	3 год		1 год	3 год		1 год	3 год	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	1-я группа	150	2,98±0,7	1,47±0,5	1,50±0,5	48,88±4,5	57,01±3,5	56,51±4,6	24,6±5,5	19,08±3,8	19,6±3,9	P1-2<0,05 P1-3<0,05 P4-6<0,05 P7-8<0,05 P7-9<0,05
2	2-я группа	212	3,10±1,1	2,55±0,7	3,00±0,9	51,41±4,5	50,42±4,6	49,99±4,6	24,51±5,6	25,18±5,2	25,51±5,1	
	<b>Достоверность различий между группами</b>			<b>P1-2&lt;0,05</b>	<b>P1-2&lt;0,05</b>		<b>P1-2&lt;0,05</b>	<b>P1-2&lt;0,05</b>		<b>P1-2&lt;0,05</b>	<b>P1-2&lt;0,05</b>	

Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний

Группа	Число пациентов, (n)	Количество обострений ХОБЛ в год			Количество госпитализаций, в год			Количество пневмоний, в год			Достоверность различий
		Исходно	Годы наблюдения		Исходно	Годы наблюдения		Исходно	Годы наблюдения		
			1 год	3 год		1 год	3 год		1 год	3 год	
		1	2	4	5	6	8	9	10	12	
1-я	150	130	25	24	138	25	25	24	8	9	P1-2<0,05 P5-6<0,05 P9-10<0,05
2-я	212	178	150	171	190	191	190	36	18	31	
Достоверность различий между группами			p1-2<0,05	p1-2<0,05		p1-2<0,05	p1-2<0,05		p1-2<0,05	p1-2<0,05	

Таблица 4

## Анализ обострений ХОБЛ в группах

	Без вакцинации				ПКВ13 Vs без вакцинации			
	Исходно	1 год	2 год	3 год	Исходно	1 год	2 год	3 год
Число пациентов	212							
Число пациентов с обострениями ХОБЛ	177	150	151	171	125	25	25	24
Доля пациентов с обострениями ХОБЛ	83,5%	70,8%	71,2%	80,7%	83,3%	16,7%	16,7%	16,0%
Относительный риск обострения (RR)					1,0	0,24	0,23	0,20
Доверительный интервал					(0,91-1,10) $p>0,05$	(0,16-0,34) $p<0,05$	(0,16-0,34) $p<0,05$	(0,14-0,29) $p<0,05$

При анализе обострений ХОБЛ (таблицы 3;4) отмечается достоверное снижение числа обострений уже в первый год после вакцинации ПКВ13, с сохранением положительной динамики к 3-му году. При этом риск обострений снижается практически в 5 раз ( $p<0,05$ ).

Таблица 5

## Анализ госпитализаций пациентов в группах

	Без вакцинации				ПКВ13 Vs без вакцинации			
	Исходно	1 год	2 год	3 год	Исходно	1 год	2 год	3 год
Число пациентов госпитализированных с ХОБЛ	190	191	191	190	138	25	21	25
Доля пациентов госпитализированных с ХОБЛ	89,6%	90,1%	90,1%	89,6%	92,0%	16,7%	14,0%	16,7%
Относительный риск госпитализации (RR)					1,03	0,18	0,16	0,19
Доверительный интервал					(0,96-1,10) $p>0,05$	(0,13-0,27) $p<0,05$	(0,10-0,23) $p<0,05$	(0,13-0,27) $p<0,05$

Количество госпитализаций (таблицы 3;5) пациентов из-за обострений ХОБЛ также имеет достоверное снижение и плато к 3-му году наблюдения ( $p<0,05$ ).

Таблица 6

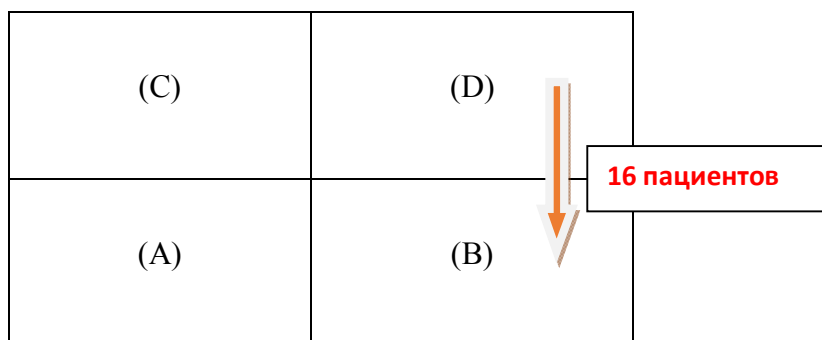
## Анализ случаев пневмонии

	Без вакцинации				ПКВ13 Vs без вакцинации			
	Исходно	1 год	2 год	3 год	Исходно	1 год	2 год	3 год
Число пациентов с эпизодами Пневмонии	36	18	31	31	24	8	0	9

Доля пациентов с эпизодами Пневмонии	17,0%	8,5%	14,6%	14,6%	16,0%	5,3%	--	6,0%
Относительный риск эпизода (RR)					0,94	0,63	---	0,41
Доверительный интервал					(0,59-1,51) $p > 0,05$	(0,28-1,41) $p > 0,05$	---	(0,20-0,84) $p < 0,05$

Риск развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ после вакцинации ПКВ13 имеет достоверно значимые величины снижения только к третьему году наблюдения (Таблицы 3;6).

Интегральная оценка силы воздействия ХОБЛ на конкретного пациента, как известно, объединяет оценку симптомов со спирометрической классификацией и/или оценкой риска обострений [2,8]. Основной задачей базисной и профилактической терапии является попытка уменьшить риск развития обострений. Применение вакцинопрофилактики пневмококковой вакциной ПКВ 13 как раз позволяет приблизиться к решению данной проблемы. По результатам 3-х летнего наблюдения нами было зарегистрировано уменьшение риска развития обострений у 16 пациентов из группы D, с переходом их в группу B (рисунок).



*Взаимосвязь между симптомами, спирометрической классификацией и будущим риском обострений*

**Выводы:**

1. Вакцинация ПКВ13 является достаточно надежным способом, дополнительно к бронходилатационной терапии, стабильного ведения пациентов с ХОБЛ. Позволяет снизить риск инфекционных обострений, числа госпитализаций и количество эпизодов пневмоний.
2. Вакцинопрофилактика пациентов с ХОБЛ позволяет контролировать клинко-функциональное состояние больных, путем снижения степени одышки и стабилизации бронхиальной обструкции, улучшения качества жизни.



3. В отличие от других вакцин, эффект вакцинации ПКВ13 сохраняется, как минимум, после 3-х лет наблюдения.

### Список литературы

1. Дворецкий Л. И. Инфекционное обострение ХОБЛ. Лечащий врач. – 03/07.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) /пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с., ил.
3. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца // Пульмонология. – 2015. – № 3. – С.312-319.
4. Костинов М.П., Протасов А.Д. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С.57-62.
5. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких // Медицинские новости. – 2010. – № 10. – С. 13-17.
6. Чучалин А.Г. и соавт. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. – [www.medi.ru](http://www.medi.ru).
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. – Москва, 2005. – 37с.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), 2016.
9. The MRC breathlessness scale addapted from Fletcher C.M., Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema J R Soc Med September 1952 45: 576-586.