

# Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией: клиническая и экономическая эффективность

Г.Л.Игнатова, Е.В.Блинова, О.В.Родионова

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

## Актуальность

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

ХОБЛ является серьезной проблемой здравоохранения, чаще встречается у лиц старше 40 лет. Распространенность этой патологии варьирует от 4 до 20%. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. в мире насчитывалось примерно 210 млн больных ХОБЛ, из них около 65 млн имели тяжелое и средней тяжести течение болезни [1]. По частоте летальных исходов это заболевание занимает 4-е место в мире [2]. В ближайшее десятилетие прогнозируется увеличение заболеваемости и смертности от него. По прогнозам экспертов к 2030 г. ХОБЛ займет 3-е место среди причин смерти. В ближайшие годы прогнозируется рост ХОБЛ и в России [3].

Как показывают исследования, среди пациентов с внебольничной пневмонией, которые госпитализируются в связи с тяжестью заболевания, 25,7% составляют больные ХОБЛ [4]. Смертность в 30-дневный срок наступает примерно у 9,6% пациентов. У 1/3 больных с инвазивной пневмонией сопутствующим диагнозом была ХОБЛ [5]. Медицинские мероприятия по лечению ХОБЛ, а также непрямые расходы в связи с болезненностью составляют значительный экономический и социальный ущерб для общества и населения [6].

Развитие обострений является характерной чертой ХОБЛ. Частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Основной причиной обращения больных за медицинской помощью является обострение заболевания, которое требует не только назначения дополнительной терапии, но и достаточно часто госпитализации [7]. Обычно, в течение года больной ХОБЛ переносит от 1 до 4 обострений и более. Каждое обострение ускоряет темпы снижения функции легких, увеличивает необратимые изменения легочной ткани. Нередко именно тяжелые обострения являются причиной смерти больных ХОБЛ, поскольку приводят к острой дыхательной недостаточности [8].

Медико-социальное значение обострений ХОБЛ определяет высокая летальность у этой категории пациентов. Так, госпитальная летальность колеблется от 4 до 10%, достигая 24% у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации. Еще более пессимистично оценивается долговременный прогноз у больных, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ, летальность среди которых в ближайший год приближается к 40% [9].

Главной причиной обострения являются бактериальные инфекции. Отдельные бактериальные патогены обнаруживаются в мокроте у 50% пациентов с обострением этого заболевания [10]. Полученные в по-

следнее время данные не только определяют бронхолегочную инфекцию при обострении ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, по данным ряда авторов [8], среди пациентов с обострением ХОБЛ и показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более 50% от должных величин основным этиологическим фактором является *Streptococcus pneumoniae* и *Saphylococcus aureus*, причем в этиологии осложненного обострения ХОБЛ возрастает значение пенициллинрезистентных *S. pneumoniae*. Во время обострений уровень колонизации нижних дыхательных путей возрастает в 20 раз, ОФВ<sub>1</sub> значительно снижается, что приводит к назначению более высоких доз глюкокортикостероидов и антибиотиков [11].

Иммунологические исследования свидетельствуют о том, что при ХОБЛ имеют место иммуносупрессивные состояния, которые являются неблагоприятным фоном для течения хронического воспалительного процесса и могут способствовать частым обострениям заболевания [12]. В связи с этим специфические методы профилактики, направленные на предотвращение будущих обострений бактериальной этиологии, должны внедряться как можно быстрее. Большие перспективы в этом направлении связывают с вакцинацией.

В GOLD – The Genetics of Learning Disability (Revised, 2013) – указана необходимость снижения риска разных неблагоприятных воздействий, которые могут привести к обострению ХОБЛ. Рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции всем пациентам с ХОБЛ. В настоящее время для иммунизации взрослых зарегистрировано два типа пневмококковых вакцин: полисахаридная 23-валентная пневмококковая вакцина (ППВ23) и 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина (ПКВ13).

Метаанализ оценивающий эффективность ППВ23 исследований и анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований, проведенные в 2007 г. ВОЗ, показали, что ППВ23 обладает хорошей эффективностью в отношении инвазивных пневмококковых заболеваний и пневмоний у здоровых взрослых лиц молодого возраста. В то же время ППВ23 менее эффективна в отношении инвазивных пневмококковых инфекций у пожилых людей с нормальным иммунным статусом. Эта вакцина неэффективна у иммунокомпроментированных пациентов любого возраста и пациентов из групп высокого риска, взрослых и детей с сопутствующими заболеваниями, которые увеличивают частоту пневмококковых инфекций [13, 14].

ПКВ13 за счет наличия в составе белка-носителя, химически соединенного с полисахаридами пневмококка с образованием конъюгата (гликопротеида, характеризующегося высокой иммуногенностью), уже продемонстрировала эффективность у детей первых 5 лет жизни в разных странах мира. Одним из основных преимуществ

Таблица 1. Показатели клинической симптоматики до и после вакцинации

Группа	Число пациентов (n)	Степень одышки, баллы		Количество мокроты, мл		Достоверность различий, p	Интенсивность кашля, баллы	
		до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации
1-я	31	2,76±0,62	1,57±0,51	31,67±15,75	15,95±12,41	$p_{5-6}<0,05$	6,62±2,8	4,14±2,15
2-я	10	1,27±0,46	1,27±0,65	118,18±37,2	16,36±11,63	$p_{5-6}<0,05$	9±0,89	5±1,94
3-я	26	2±0,91	0,96±0,66	6,9±3,5	10,38±3,96	–	4,61±2,22	4,88±1,97

Таблица 2. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний до и после вакцинации

Группа	Число пациентов (n)	Количество обострений, в год		Достоверность различий, p	Количество госпитализаций, в год		Достоверность различий, p	Количество пневмоний, в год	
		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации
1-я	31	62	13	–	36	4	–	6	0
2-я	10	33	8	–	16	2	$p_{6-7}<0,01$	3	0
3-я	26	49	21	$p_{3-4}<0,05$	22	10	–	12	4

ществ ПКВ13 являются способность формировать иммунную память и возможность ревакцинации без риска потери напряженности иммунного ответа [15].

Иммуногенность и безопасность ПКВ13 оценены в результате клинических исследований с участием более 6 тыс. человек в возрасте 50 лет и старше, также учтен опыт применения вакцины у детей первых 5 лет жизни, что послужило основанием для расширения возрастных показаний ПКВ13 [15].

Исследования (004 США; 005 США, Швеция) показали достоверно более высокий уровень среднегеометрических титров опсонизирующих серотип-специфических антител после вакцинации ПКВ13 по сравнению с ППВ23 у лиц в возрасте 50 лет и старше [16].

Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям в состав ПКВ13 входят серотипы, которые значимы на территории Российской Федерации и к которым растет антибиотикорезистентность [17].

## Материалы и методы

На кафедре терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования в Челябинске в 2004 г. была изучена эффективность ППВ23 (Пневмо 23) у 243 пациентов с хроническим простым бронхитом (ХПБ) и ХОБЛ I и II стадий, работающих на крупном промышленном предприятии. Частота и длительность обострений через 12 мес уменьшилась в 3,6 раза. При наблюдении за пациентами в дальнейшем отмечалось снижение эффективности через 1,5 года с 3,6 до 2,5 раза. В последующие годы эффективность вакцинации была еще менее выражена [18].

В связи с этим требовалась повторная вакцинация пневмококковой вакциной, что и было произведено у этих пациентов через 5 лет. Оказалось, что эффективность повторной вакцинации снизилась по сравнению с первой, это подтверждают общеизвестные данные о действии обычных полисахаридных вакцин: синдром гипореспонсивности, который проявлялся у пациентов в виде отсутствия значительного снижения количества обострений, как это было при первой вакцинации.

С появлением новых рекомендаций ВОЗ, Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency), Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration), Российского междисциплинарного совета экспертов от 8 декабря 2012 г. по вакцинации пациентов против пневмококковой инфекции «вне зависимости от вакцинального анамнеза, если вакцинация против пневмококковой инфекции необходима, ПКВ13 должна вводиться первой» [19]. В городском пульмонологическом центре Челябинска с ноября 2012 г. стала проводиться активная иммунизация 13-

валентной конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар 13 (ПКВ13) пациентов с хроническими заболеваниями легких и сердечной недостаточностью. К январю 2014 г. вакцинированы 115 пациентов. У всех больных вакцинация проводилась в стадию ремиссии.

Проведены оценка безопасности ПКВ13 у всех пациентов и оценка эффективности вакцинации 71 больного.

По результатам исследования в пакете прикладных программ Microsoft Office Exell 2007 была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 производился статистический анализ. Для всех количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M), ошибку средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической достоверности двух выборок проводили с помощью критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера.

## Результаты исследования

Относительно эпидемиологического благополучия климатоэкологические условия двух анализируемых периодов: год до вакцинации пациентов (2012 г.) и год после вакцинации (2013 г.) не отличались. Базовая терапия пациентов была одинаковой и подобрана в оба периода согласно тяжести и рекомендациям Российского респираторного общества

В исследовании эффективности ПКВ13 пациенты распределены на 3 группы:

- 1-я – с ХОБЛ (n=31), средний возраст 63,3 года;
- 2-я – с бронхоэктатической болезнью – БЭБ (n=10), средний возраст 55,6 года;
- 3-я – с ХОБЛ и БА (n=26), средний возраст 60,9 года.

С сердечной недостаточностью были 4 пациента, в статистический анализ они не входили, но также показали хорошую эффективность вакцины, а именно: снижение тяжести и длительности обострений. Пациенты с ХОБЛ в 1-й группе имели снижение ОФВ<sub>1</sub> менее 50%, т.е. относились к тяжелой и крайне тяжелой степени заболевания.

Все 115 пациентов перенесли вакцинацию хорошо, что свидетельствует о безопасности вакцины, у 3 пациентов наблюдалась местная реакция.

Эффективность вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной оценена через год после вакцинации по параметрам:

- степень одышки (баллы);
- количество мокроты (мл);
- интенсивность кашля (баллы);
- изменение параметров функции внешнего дыхания (ФВД);
- частота обострений заболеваний и развития пневмоний.

Рис. 1. Частота обострений в год.

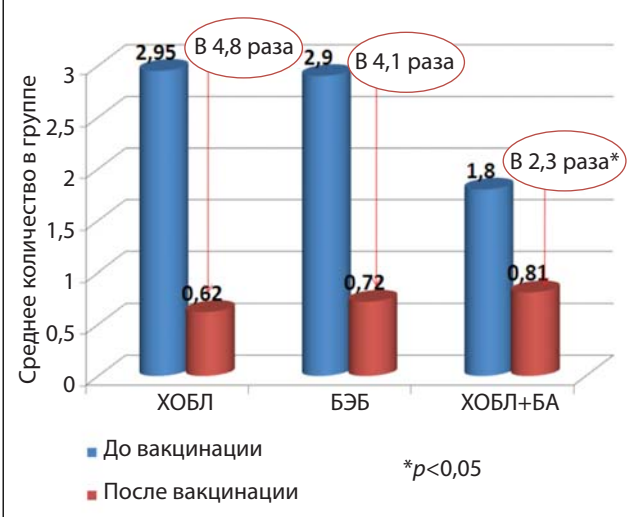
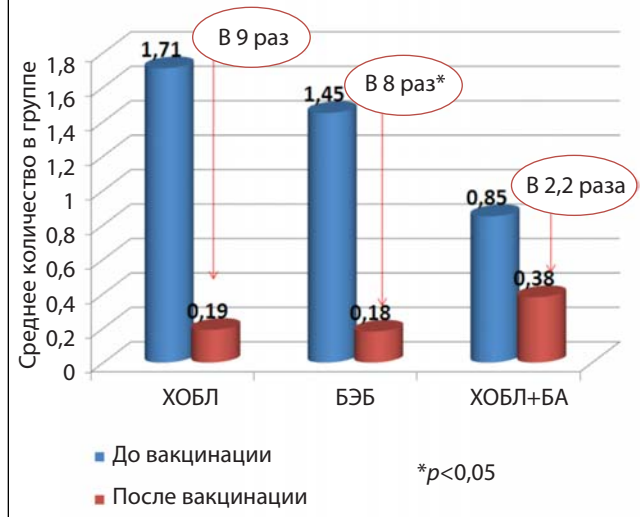


Рис. 2. Частота госпитализаций в год.



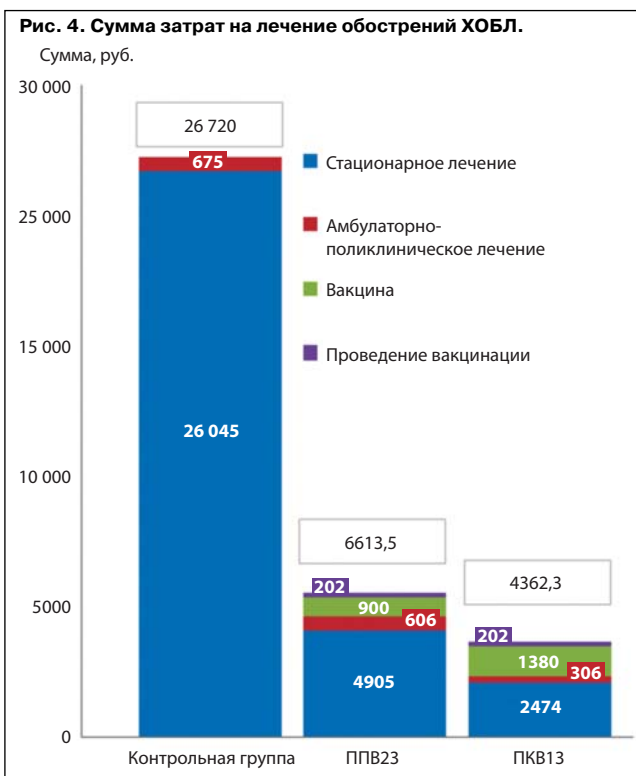
Клиническая симптоматика до вакцинации была представлена следующими симптомами: кашель, который после вакцинации имел тенденцию к уменьшению во всех группах, выделение слизистой мокроты небольшими порциями преимущественно в утренние часы с достоверным уменьшением в 1-й и во 2-й группах пациентов после вакцинации (табл. 1).

Особенно эффективной оказалась вакцинация ПКВ13 в отношении частоты и тяжести обострений, а также количества пневмоний и госпитализаций (табл. 2).

Полученные данные указывают на хорошую эффективность ПКВ13 во всех группах: так количество обострений после вакцинации уменьшилось в 1-й группе в 4,8 раза; во 2-й группе – в 4,1 раза; в 3-й группе – в

2,3 раза (рис. 1); количество госпитализаций уменьшилось в 9, 8 и 2,2 раза (рис. 2); количество пневмоний уменьшилось в 6 раз в 1-й группе; в 4,1 раза – во 2-й и в 2,3 раза – в 3-й (рис. 3) соответственно.

ФВД была проведена всем больным до и после вакцинации через год. Во всех группах отмечалась тенденция к увеличению всех показателей (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). В 1-й группе (пациенты с ХОБЛ) ОФВ<sub>1</sub> до вакцинации составляла 44,97±17,39, после вакцинации – 49,49±19,5; ФЖЕЛ – 66,87±18,08 и 75,98±23,51 и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 52,68±14,43 и 53,11±18,01 соответственно. Отсутствие достоверных различий возможно связано с малым количеством наблюдений в каждой группе.



**Экономическая оценка применения пневмококковых вакцин**

На основании полученных нами данных о количестве обострений и госпитализаций была проведена экономическая оценка затрат, которые несет региональная система здравоохранения Челябинской области на фоне обострений ХОБЛ. Также нами была оценена возможная экономия бюджетных средств на фоне вакцинации больных препаратами ПКВ13 и ППВ23. Так, согласно полученным нами данным (2013 г.), среднее количество обострений ХОБЛ составляет 2,95 эпизодов в год, при этом 1,71 (57,96%) эпизодов сопровождается госпитализацией с диагнозом ХОБЛ и 0,29 (9,83%) эпизодов – госпитализацией по причине заболевания пневмонией, средняя длительность 1 эпизода госпитализации составляет 14,4 дня. Согласно тарифам территориального отделения обязательного медицинского страхования Челябинской области стоимость 1 дня стационарного лечения в пульмонологическом отделении составляет 904,34 руб., а стоимость 1 эпизода амбулаторного обращения к врачу-пульмонологу, включающего в среднем 2,7 визита, составляет 710,59 руб. Таким образом, на основании представлен-

ных данных средняя стоимость лечения каждого больного ХОБЛ в Челябинской области составляет 26 720,05 руб. в год, включая 13 002,5 руб. за каждый эпизод стационарного лечения (2 эпизода в год) и 675,06 руб. – стоимость амбулаторно-поликлинического лечения с учетом 0,95 эпизода в год (рис. 4).

Согласно статистическим данным, число зарегистрированных больных ХОБЛ в Челябинске составляет около 9200 пациентов, таким образом, ежегодные издержки региональной системы здравоохранения на борьбу с обострениями данной нозологии в Челябинске достигают 245,82 млн руб. ежегодно.

В свою очередь, согласно полученным нами данным, проведение вакцинации препаратом ПКВ13 позволяет сократить частоту обострений до 0,62 случая на 1 пациента в год, при этом количество госпитализаций составило лишь 0,19 эпизода на 1 пациента, а количество обращений к врачам амбулаторно-поликлинического звена – 0,43 эпизода. Как видно из представленных данных, проведение вакцинации больных ХОБЛ позволило не только снизить количество обострений заболевания, но и сократить их долю, требующую госпитализации пациентов с 67,8 до 30,65% случаев (в 2,21 раза). Таким образом, сумма затрат на вакцинацию и лечение обострений из расчета на 1 пациента составит 4362,3 руб., включая 2474,3 руб. – стационарное лечение и 305,55 руб. – амбулаторные обращения к врачу. При этом структура затрат на борьбу с обострениями ХОБЛ будет дополнительно включать издержки на проведение вакцинации больных – стоимость 1 дозы ПКВ13 составит 1380,42 руб. и 202,42 руб. – разовое обращение к врачу-пульмонологу для проведения вакцинации (см. рис 4). Таким образом, сумма затрат на лечение и вакцинацию 9200 пациентов с ХОБЛ в Челябинске составит 40,13 млн руб. в год, сократившись на 205,7 (83,67%) млн руб.

Аналогичным образом была оценена возможная экономия ресурсов системы здравоохранения на фоне вакцинации ППВ23. Так, согласно полученным нами данным (2005 г.), применение лекарственного средства ППВ23 позволило снизить частоту обострений ХОБЛ в течение 1-го года после вакцинации в 2,4 раза – с 2,95 до 1,23 эпизода в год, при этом доля госпитализаций по аналогии с ПКВ13 сократится в 2,21 раза, составив 0,38 эпизода в год. Проведенный нами анализ стоимости вакцинации и лечения обострений ХОБЛ продемонстрировал, что в этом случае сумма затрат на лечение и вакцинацию 1 больного составит 6613,5 руб., включая 4905 руб. и 606 руб. – стоимость стационарного и амбулаторно-поликлинического лечения соответственно; 900 руб. – стоимость 1 дозы ППВ23; 202,42 руб. – проведение вакцинации (см. рис. 4), а применение ППВ23 для вакцинации 9200 больных в Челябинске позволит сократить необходимый объем бюджета до 60,84 млн руб.

**Выводы**

Таким образом, вакцинация ПКВ13 пациентов всех групп приводит к снижению частоты и длительности обострений основных заболеваний, уменьшению частоты развития пневмоний. У вакцинированных пациентов с ХОБЛ не было зафиксировано характерного для этой группы больных падения ОФВ<sub>1</sub>, а напротив имело место его повышение на протяжении года. Использование ПКВ13 для вакцинации населения в возрасте от 50 лет и старше позволит максимально снизить заболеваемость тяжелыми инвазивными пневмококковыми инфекциями, пневмонией и таким образом сократить расходы системы здравоохранения, а также увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Так, вакцинация больных ХОБЛ ПКВ13 в Челябинске позволит сократить необходимый объем

бюджета на борьбу с обострениями данной нозологии на 205 млн руб. и на 20,71 млн руб. относительно вакцинации с применением ППВ23.

#### Литература

1. Верткин АЛ, Аринина ЕН, Журавлева ОВ. Лечение, профилактика и вакцинопрофилактика хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач* 2006; 9: 72–5.
2. Вишнякова ЛА. Роль пневмококка и пневмококковой инфекции в этиологии и патогенезе острых и хронических заболеваний дыхательной системы. *Пульмонология*. 1993; 2: 17–20.
3. Дворецкий ЛИ. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких. *Cons. Med.* 2001; 12.
4. Игнатова ГЛ, Степанищева ЛА, Федосова НС. Опыт применения «Пневмо 23» у пациентов с ХОБЛ, работающих на машиностроительном предприятии. *Пульмонология*. 2007; 2: 56–63.
5. Маркелова ЕВ, Костинов МП. Иммуный ответ при вакцинации «Пневмо 23» разных возрастных групп. *Медицинская иммунология*. 2005; 7 (2): 259–61.
6. Сидоренко СВ, Савинова ТА. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 56 (5–6): 11–8.
7. Чучалин АГ. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых и групп риска: резолюция Междисциплинарного совета экспертов. *Пульмонология*. 2012; 6: 139–42.
8. Чучалин АГ, Синопальников АИ, Козлов РС и др. *Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2005.*
9. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax* 2012; 67 (6): 540–5.
10. Bouza E, Pintado V, Rivera S et al; Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Nosocomial bloodstream infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (11): 919–24.
11. Garca DS, Thurston SJ, Patel AR et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012; 67 (12): 1075–80.
12. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2013).*
13. Inghammar M, Engstrom G, Kallmeyer G et al. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect* 2013; p. 1–7.
14. Paradiso P. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults: A New Paradigm. *Vaccines* CID 2012; 55: 259–64.
15. PCV 13 EPAR: CHMP variation assessment report 2011; 12.
16. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852.
17. World Health Organization. *Global surveillance, prevention, and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach*. Accessed September 3, 2012.
18. World Health Organization. *Global burden of COPD*. Accessed August 13, 2012.
19. World Health Organization. *Position paper on pneumococcal vaccines*. *Weekly Epidemiol Rec* 2012; 14 (6): 129–44.

## К Конгрессу выйдет в свет XV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)



Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых истекла.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействиях ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Издание не спонсируется производителями ЛС и фирмами, их реализующими.

**По вопросам приобретения обращаться по адресу:  
109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»  
Тел./факс: +7 (499) 267-50-04  
E-mail: stend@medlife.ru**

**Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату  
будут размещены на сайте <http://www.medlife.ru>**