

М.П.Костинов¹, Н.А.Кулакова¹, С.Ю.Чикина², В.Н.Борисова³, Е.Ю.Чикина¹, В.Б.Полищук¹

Клиническая переносимость и эффективность вакцинации взрослых, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, против дифтерии и столбняка

1 – ФГБУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАМН: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а

2 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

3 – ЗАО Научно-производственная компания "Комбиотех": 117871, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ИБХ РАН, корп. 71

М.Р.Kostinov, N.A.Kulakova, S.Yu.Chikina, V.N.Borisova, E.Yu.Chikina, V.B.Polishchuk

Clinical tolerability and efficacy of vaccines against diphtheria and pertussis in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Currently, development of immune response to vaccines has not been studied completely; data on vaccines safety and effect on the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are lacking. Thus, vaccination against diphtheria and pertussis of patients with COPD is of great importance. The aim of our study was to evaluate efficacy and safety of a vaccine against diphtheria and pertussis in patients with COPD. We examined 61 moderate to severe COPD patients aged 35 to 65 years. Of them, 33 patients received the Bubo-M vaccine trice according to 0–1–6 month regimen and 28 patients received the same vaccine only once. Thirty four healthy subjects vaccinated with the same vaccine were as controls. The Bubo-M vaccine was well tolerated; no serious post-vaccine adverse events were registered. Vaccination of COPD patients did not influence the rate of acute respiratory infection episodes and did not increase the rate of acute exacerbations of COPD. A characteristic feature of immune response to the vaccine in COPD patients was slower antibody production against diphtheria and pertussis anatoxins.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, diphtheria, pertussis, vaccination, the Bubo-M vaccine, post-vaccination antibodies.

Резюме

Проблема вакцинации против дифтерии и столбняка пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является актуальной, поскольку в настоящее время недостаточно изучены процессы формирования поствакцинального иммунитета, а также нет данных о безопасности вакцинации и ее влиянии на течение ХОБЛ. В связи с этим целью работы явилась оценка эффективности вакцинации против дифтерии и столбняка пациентов, страдающих ХОБЛ. Был обследован 61 пациент с ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения в возрасте от 35 до 65 лет, 33 из них вакцина Бубо-М вводилась троекратно по схеме 0–1–6 мес., а 28 – однократно. Группу сравнения составили 34 здоровых реципиента, вакцинированных тем же препаратом. При введении препарата Бубо-М не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений в поствакцинальном периоде. Вакцинация больных ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения не оказывает влияния на количество случаев возникновения острых респираторных инфекций и снижает или не влияет на частоту обострений основного заболевания. У больных ХОБЛ выявлена особенность формирования поствакцинального иммунного ответа, характеризующаяся замедленным синтезом антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинация, дифтерия, столбняк, вакцина Бубо-М, поствакцинальные антитела.

Профилактика таких заболеваний, как дифтерия и столбняк, является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Несмотря на проводимую в течение многих лет массовую иммунопрофилактику, заболеваемость и летальность от этих заболеваний остаются на высоком уровне. Частота заболевания столбняком составляет 10–50 случаев на 100 тыс. населения в развивающихся странах и 0,1–0,6 случаев – в странах с обязательной иммунопрофилактикой. По официальным данным, каждый год в мире от столбняка умирают ≥ 250 тыс. человек, подавляющее большинство из них – новорожденные. Заболеваемость дифтерией колеблется 1,68–46,9 случаев на 100 тыс. населения, смертность – 1,67 на 100 тыс. [1, 2].

В 1990-е годы по числу этих заболеваний Россия занимала 1-е место среди европейских стран, при этом последняя эпидемия отличалась высокой частотой злокачественных форм и высокой летальностью, особенно среди взрослых и детей раннего возраста [1, 2]. Основными причинами эпидемии дифтерии в 1990-е годы специалисты называют недостаточную иммунизацию взрослого населения (формирование массивного неиммунного контингента взрослых $> 50\%$), а также неполный охват вакцинацией детей, обусловленный многочисленными медицинскими отводами от прививок [1].

В борьбе с дифтерией и столбняком основная роль принадлежит повышению эффективности вакцинопрофилактики. В связи с этим большое значение име-

ет контроль качества иммунизации, изучение влияния всевозможных факторов на формирование поствакцинального противодифтерийного и противостолбнячного иммунитета и разработка мероприятий по повышению качества профилактической иммунизации.

Точки зрения авторов работ, посвященных этому вопросу, противоречивы: нет единого мнения исследователей по поводу вакцинации больных хроническими заболеваниями, показаний для отводов от прививок, недостаточно изучено формирование поствакцинального иммунитета и влияние вакцинации на течение основного хронического заболевания, в т. ч. больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Проблема хронических болезней органов дыхания является одной из актуальных в современной медицине. За последние 20 лет наблюдается значительный рост заболеваемости ХОБЛ в разных странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ХОБЛ составляет 733–934 случая на 100 тыс. населения [3, 4]. На сегодняшний день недостаточно изучены патогенез заболевания, диагностика, лечение и профилактика, не решен вопрос вакцинопрофилактики бактериальных и вирусных инфекций у пациентов с ХОБЛ, включая дифтерию и столбняк [5].

Целью данного исследования явилась оценка безопасности и эффективности вакцинации против дифтерии и столбняка у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Обследованы больные ХОБЛ ($n = 61$) в возрасте 35–65 лет с тяжелым ($n = 33$) и среднетяжелым ($n = 28$) течением. В зависимости от схемы вакцинации, все больные были разделены на группы: 1-я ($n = 33$) – пациенты с ХОБЛ, вакцинированные препаратом Бубо-М 3-кратно по схеме 0–1–6 мес.; 2-я ($n = 28$) – пациенты с ХОБЛ, вакцинированные препаратом Бубо-М 1-кратно. Контрольную группу ($n = 34$) составили здоровые реципиенты, вакцинированные однократно тем же препаратом. Вакцинация проводилась при стабильном течении основного заболевания, при этом 1-я доза вводилась при выписке из стационара, а последующие – в амбулаторных условиях. Во время вакцинации заболевание контролировалось базисной терапией, включающей применение ингаляционных кортикостероидов и бронхолитиков согласно международным рекомендациям.

Для вакцинации использовалась вакцина Бубо-М производства ЗАО "Комбиотех", которая представляет собой сочетание рекомбинантного дрожжевого поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и очищенных от балластных белков дифтерийного и столбнячного анатоксинов (АДС-М), адсорбированных на геле алюминия гидроксида; в 1 прививочной дозе (0,5 мл) содержится 10 мкг HBsAg, 5 флоккулирующих единиц дифтерийного и 5 антидифтерийных единиц – столбнячного анатоксинов и 25 мкг мертиолята (консервант).

Определение уровней противодифтерийных и противостолбнячных антител проводилось микрометодом реакции пассивной гемагглютинации с применением эритроцитарного дифтерийного и столбнячного антигенного диагностикумов производства ОАО "Биомед" им. И.И.Мечникова в соответствии с инструкцией по применению препаратов. В качестве защитного титра рассматривалась концентрация дифтерийных и столбнячных антидифтерийных антител (1 : 40 и 1 : 20 соответственно).

Переносимость вакцинации оценивалась по частоте и интенсивности системных (общих) и местных постпрививочных реакций в течение 30 мин после иммунизации и в течение последующих 5 дней. Учитывались следующие проявления системных реакций: головная боль, повышение температуры тела, общее недомогание, боли в суставах и мышцах, головокружение, а также появление аллергических реакций. При этом повышение температуры тела от 37,1 до 37,5 °С расценивалось как слабая системная (общая) реакция; от 37,6 до 38,5 °С – как умеренная системная (общая) реакция; > 38,6 °С – как выраженная системная (общая) реакция.

Проводилась оценка местных реакций: болезненности, покраснения и отека в месте введения препарата, возникновения инфильтратов, абсцесса или лимфангоита, болезненности и увеличения регионарных лимфатических узлов.

Частота обострений ХОБЛ и респираторных инфекций за 1 год, предшествующий вакцинации, изучалась по медицинской документации. Частота обострений ХОБЛ контролировалась ежемесячно в течение 1 года от момента введения 1-й дозы вакцины при опросе и осмотре больных.

Результаты

Течение поствакцинального периода как у здоровых, так и у больных ХОБЛ, привитых препаратом Бубо-М, оценивалось как благоприятное без развития нежелательных явлений.

Поствакцинальные реакции

Системные поствакцинальные реакции (недомогание, головная боль, температура ≤ 38 °С) у больных ХОБЛ отмечены у 3 (4,9 %) пациентов: у 1 (1,6 %) – в 1-й группе и у 2 (3,3 %) – во 2-й. Легкая системная реакция в виде недомогания, головной боли и подъема температуры тела $\leq 37,2$ °С в 1-е сутки после прививки отмечена у 1 больного и еще у 1 – в виде недомогания, головной боли и боли в суставах. В 3-м случае системная реакция в виде повышения температуры тела $\leq 37,8$ °С расценена как умеренно выраженная. Все поствакцинальные реакции не требовали лечения и разрешались самостоятельно в течение 1–2 дней.

Отмечены местные реакции в виде гиперемии, болезненности в месте введения вакцины и отека у 6 (9,8 %) привитых пациентов с ХОБЛ: у 4 (6,6 %) – в 1-й группе и у 2 (3,2 %) – во 2-й, при этом на болезненность в месте инъекции жаловались 5 (8,1 %) больных.

Таблица 1
Число обострений заболевания и ОРИ у больных ХОБЛ в течение 1 года до и после вакцинации препаратом Бубо-М

Группа	Частота ОРИ в течение 12 мес.		Частота обострений ХОБЛ в течение 12 мес.	
	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации
1-я (n = 33)	2,06 ± 0,16	2,12 ± 0,16	2,42 ± 0,26	2,17 ± 0,19*
2-я (n = 28)	2,04 ± 0,17	2,00 ± 0,15	2,46 ± 0,28	2,25 ± 0,16

Примечание: ОРИ – острая респираторная инфекция; * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

человек, из них у 3 (4,9 %) отмечалась гиперемия, у 2 (3,3 %) – инфильтрат размером ≤ 2 см. Данные местные реакции расценивались как легкие и самостоятельно разрешались в течение 48 ч. Лишь в 1 случае размер инфильтрата в месте инъекции составил 5 см и сохранялся на протяжении 4 суток, что было расценено как выраженная местная постпрививочная реакция.

В контрольной группе зарегистрированы легкие местные реакции в виде болезненности, гиперемии и отека диаметром ≤ 2 см у 3 (8,8 %) человек и легкие системные реакции в виде недомогания – у 1 (2,9 %).

Респираторные инфекции

Для оценки влияния вакцинации против дифтерии и столбняка на течение основного заболевания проведен сравнительный анализ частоты респираторных инфекций и обострений ХОБЛ в течение 1 года до и после иммунизации.

Количество обострений ХОБЛ у больных 1-й группы в течение 1 года после вакцинации снизи-

лось и составило $2,17 \pm 0,19$ ($p < 0,05$), тогда как у пациентов 2-й группы число обострений за год, предшествующий вакцинации, достоверно не отличалось от числа обострений в течение 1 года после вакцинации (табл. 1). Спустя 12 мес. после вакцинации число ОРИ, зарегистрированных в течение 1 года, достоверно не отличалось такового за 1 год до вакцинации в 1-й и 2-й группах и составило $2,00 \pm 0,15$ и $2,12 \pm 0,16$ случая в год соответственно.

Поствакцинальный иммунитет

Исходно уровень антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам у пациентов с ХОБЛ был ниже протективного ($1 : 40$ и $1 : 20$ соответственно) у всех пациентов без различий между группами. Через 1 мес. после 1-го введения препарата Бубо-М у больных ХОБЛ регистрировался защитный титр антител, хотя их уровень был ниже, чем в контрольной группе. При этом 31 % больных были серонегативными по отношению к дифтерийному и 32,8 % – к столбнячному анитоксинам (табл. 2, 3).

Таблица 2
Динамика содержания антител против дифтерии при вакцинации Бубо-М у больных ХОБЛ (СГТА / logM ± m)

Группа	Сроки наблюдения				
	до вакцинации	через 1 мес. V1	через 1 мес. V2	через 1 мес. V3	через 6 мес. V3
1-я (n = 33)	6,0	78,3*	362,98*	1 907,8**	4 867,9
	0,78 ± 0,07	1,89 ± 0,17	2,56 ± 0,11	3,3 ± 0,10	3,69 ± 0,08
2-я (n = 28)	5,3	80,0*	487,4*	1 998,6**	5 120,0
	0,72 ± 0,08	1,9 ± 0,16	2,68 ± 0,12	3,3 ± 0,09	3,7 ± 0,08
			Без вакцины	Без вакцины	
Контроль (n = 34)	10,0	1 276,1	2 680,8	5 126,8	5 720,0
	1,0 ± 0,1	3,11 ± 0,09	3,43 ± 0,08	3,71 ± 0,08	3,76 ± 0,09

Примечание: различия с показателями у здоровых лиц: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0$.

Таблица 3
Динамика содержания антител против столбняка при вакцинации Бубо-М у больных ХОБЛ (СГТА / logM ± m)

Группа	Сроки наблюдения				
	до вакцинации	через 1 мес. V1	через 1 мес. V2	через 1 мес. V3	через 6 мес. V3
1-я (n = 33)	3,2	85,2*	438,5*	2 652,1**	5 211,4
	0,51 ± 0,05	1,9 ± 0,16	2,64 ± 0,12	3,42 ± 0,11	3,72 ± 0,09
2-я (n = 28)	2,9	110,4*	409,9*	2 723,9**	4 594,6
	0,47 ± 0,09	2,04 ± 0,20	2,61 ± 0,11	3,44 ± 0,10	3,66 ± 0,08
			Без вакцины	Без вакцины	
Контроль (n = 34)	10,0	1 422,4	2 860,2	5 286,2	5 560,6
	1 ± 0,1	3,15 ± 0,07	3,46 ± 0,08	3,72 ± 0,09	3,75 ± 0,09

Примечание: различия с показателями у здоровых лиц: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

Вторая и 3-я вакцинации привели к постепенному нарастанию уровня антител и сокращению числа серонегативных лиц. Спустя 1 мес. после 2-й вакцинации число серонегативных лиц по отношению к дифтерийному и столбнячному анатоксинам составляло по 18 %, после введения 3-й дозы процент больных с титрами антител ниже протективного составил 4,9 % и 6,6 % соответственно.

Спустя 6 мес. после завершения вакцинации концентрация дифтерийного и столбнячного антитоксинов у больных ХОБЛ сохранялась на высоком уровне, как и у здоровых лиц, при 100%-ной сероконверсии, за исключением 1 (3,5 %) пациента из группы с 1-кратным введением Бубо-М, у которого уровень столбнячного антитоксина по-прежнему был ниже протективного.

Обсуждение

Проведенные исследования позволили выявить особенности иммунного ответа при вакцинации больных ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения против дифтерии и столбняка. При анализе полученных данных отмечено, что частота и характер постпрививочных реакций на введение вакцины Бубо-М не различаются у больных ХОБЛ и здоровых, а также в среднепопуляционных и описанных в литературе случаях [6]. Это свидетельствует о хорошей переносимости вакцинации больными ХОБЛ, которая не сопровождалась развитием серьезных нежелательных явлений в поствакцинальном периоде и не вызвала обострений основного заболевания.

В ходе исследования было выявлено, что вакцинация больных ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения препаратом Бубо-М не оказывает влияния на частоту возникновения ОРВИ и не повышает частоту обострений основного заболевания. При этом следует отметить, что 3-кратное введение вакцины Бубо-М приводит к снижению частоты обострений ХОБЛ в течение 1 года наблюдения, вероятно, за счет иммуотропного действия. Некоторые исследователи получили сходные данные, подтверждающие иммуномодулирующий эффект вакцин, не направленных непосредственно на снижение респираторных инфекций и обострений [7].

У пациентов с ХОБЛ уже через 1 мес. после 1-го введения вакцинного препарата регистрировался защитный титр антител, хотя их уровень был ниже, чем в контрольной группе, 25–36 % больных были серонегативными; 2-я и 3-я вакцинации привели к постепенному нарастанию титра антител и сокращению числа серонегативных лиц. Спустя 6 мес. после завершённой вакцинации содержание дифтерийного и столбнячного антитоксинов у больных ХОБЛ сохранялось на высоком уровне, как и у здоровых лиц, при 100%-ной сероконверсии. Следует отметить, что уровни антител к дифтерийному и столбнячному анатоксину у всех больных ХОБЛ во все сроки наблюдения не различались в зависимости от кратности введения вакцинного препарата. Нельзя не отметить, что 3-кратное введение Бу-

бо-М имеет преимущество над 1-кратным, поскольку через 6 мес. после завершения иммунизации в данной группе не выявлено серонегативных лиц, а также отмечено снижение частоты обострений ХОБЛ.

Замедленное формирование поствакцинального иммунитета у больных ХОБЛ обусловлено наличием вторичной иммунной недостаточности, включающей как нарушение факторов местной защиты, так и изменения, затрагивающие клеточное и гуморальное звенья иммунитета. Частые бактериальные и вирусные инфекции усугубляют иммунные нарушения [7, 8]. Проведение вакцинации таким больным приводит к выработке специфических антител, однако их уровень ниже, чем у здоровых лиц, и у некоторых больных защитные титры антител могут отсутствовать.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало хорошую переносимость и высокую иммунологическую эффективность вакцинации с использованием препарата Бубо-М больных ХОБЛ в возрасте 35–65 лет, не имеющих защитного уровня противостолбнячных и противодифтерийных антител и входящих в группу риска по данным инфекциям. Особенности формирования поствакцинального иммунного ответа у больных ХОБЛ тяжелого и среднетяжелого течения является замедленное нарастание защитного титра антител к данным инфекциям, а также преимущество 3-кратного введения вакцины перед 1-кратным, что заключается в снижении числа обострений и отсутствии серонегативных пациентов. Следовательно, вакцинный препарат Бубо-М может быть рекомендован для вакцинации и ревакцинации против дифтерии и столбняка взрослых больных ХОБЛ.

Литература

1. Корженкова М.П., Чистякова Г.Г., Малышев Н.А. Роль массовой иммунизации в прекращении эпидемии дифтерии 90-х гг. в Москве. Биопрепараты 2005; 1: 4–10.
2. Чистякова Г.Г. Дифтерия у взрослых: эпидемиология и вакцинопрофилактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Institutes of Health; 2009.
4. Бабанов С.А., Гайлис П.В. Хроническая обструктивная болезнь легких. Терапевт 2010; 4: 59–67.
5. Протасов А.Д. Клинико-иммунологические аспекты вакцинопрофилактики бактериальных и вирусных инфекций у больных с хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2011.
6. Фельдблюм И.И., Воробьева Н.Н., Николаева А.М. Оценка реактогенности и иммуногенности отечественной комбинированной вакцины "Бубо-М" при иммунизации взрослых против дифтерии, столбняка и вирусного гепатита В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001; 5: 21–30.

7. *Костинов М.П.* (ред.). Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. М.; 2002.
8. *Учайкин В.Ф. Шамшева О.В.* Руководство по клинической вакцинологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
9. *Чучалин А.Г.* (ред.). Пульмонология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

Информация об авторах

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, зав. лаб. вакцинопрофилактики ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова РАМН; тел.: (495) 917-41-49, e-mail: vaccine@bk.ru

Кулакова Наталья Александровна – младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова РАМН; тел.: (495) 917-41-49, e-mail: vaccine@bk.ru

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: svch@list.ru

Борисова Вера Николаевна – президент ЗАО "Комбиотех"; тел.: (495) 330-74-29, e-mail: borisova@combiotec.com

Чикина Елена Юрьевна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова РАМН; тел.: (495) 917-20-26; e-mail: gelo.68@mail.ru

Полищук Валентина Борисовна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова РАМН; тел.: (495)-917-41-49; e-mail: vaccine@bk.ru

Поступила 23.11.12

© Коллектив авторов, 2013

УДК 616.24-036.12-092:612.017.1