

Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой

А.Д.Протасов¹, А.В.Жестков¹, М.П.Костинов^{2,3}, Е.А.Корымасов¹, М.Л.Штейнер¹, Ю.В.Тезиков¹, И.С.Липатов¹, В.П.Решетникова¹, Н.Е.Лаврентьева¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5А;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Протасов Андрей Дмитриевич – к. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 744-41-26; e-mail: cross82@mail.ru

Жестков Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 445-14-90; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова», профессор кафедры эпидемиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru

Корымасов Евгений Анатольевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии института последипломного образования, проректор по лечебной работе, директор института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 608-00-41; e-mail: korymasov@mail.ru

Штейнер Михаил Львович – д. м. н., доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии института профессионального образования, врач-эндоскопист Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 108-03-99; e-mail: iishte@yandex.ru

Тезиков Юрий Владимирович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 685-44-85; e-mail: ura.75@inbox.ru

Липатов Игорь Станиславович – д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 262-92-70; e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Решетникова Валентина Петровна – к. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 608-53-48; e-mail: microbiology@samsmu.ru

Лаврентьева Наталья Евгеньевна – к. м. н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 009-55-74; e-mail: lavrenteva.natalia@yandex.ru

Резюме

Целью исследования явилась оценка отдаленных клинических результатов вакцинации 23-валентной полисахаридной (ППВ-23) и 13-валентной конъюгированной полисахаридной (ПКВ-13) пневмококковыми вакцинами при раздельном и последовательном применении с определением оптимальной схемы вакцинации у взрослых больных бронхиальной астмой (БА). Предложена гипотетическая схема влияния противопневмококковой вакцинации на иммунопатогенез БА. **Материалы и методы.** Проведена оценка клинических эффектов вакцинации у больных БА в течение 1-го и 4-го годов после вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием различных схем. **Результаты.** Через 1 год после вакцинации отмечалось значимое увеличение числа пациентов без обострений БА в группах ППВ-23, ППВ-23 / ПКВ-13 и ПКВ-13 / ППВ-23 ($p < 0,01-0,001$), а через 4 года после вакцинации – значительное увеличение числа больных без обострений только в группе ПКВ-13 / ППВ-23 (48,1 %; $p < 0,01$); при этом значимое увеличение числа лиц без госпитализаций наблюдалось только в группе ПКВ-13 (81,8 %; $p < 0,05$). Предложена гипотетическая схема влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на иммунопатогенез БА. **Заключение.** Пациентам с БА показано введение в комплекс базисной терапии вакцинации ПКВ-13 с последующим введением ППВ-23.

Ключевые слова: бронхиальная астма, вакцинация, полисахаридная пневмококковая вакцина, конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина, клиническая эффективность, отдаленные результаты, механизм действия.

Для цитирования: Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Корымасов Е.А., Штейнер М.Л., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Решетникова В.П., Лаврентьева Н.Е. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 193–199. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199

Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients

Andrey D. Protasov¹, Aleksandr V. Zhestkov¹, Mikhail P. Kostinov^{2,3}, Evgeniy A. Korymasov¹, Mikhail L. Shteyner¹, Yuriy V. Tezиков¹, Igor' S. Lipatov¹, Valentina P. Reshetnikova¹, Natal'ya E. Lavrent'yeva¹

1 – Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapayevskaya 89, Samara, 443099, Russia;

2 – I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Serum, Russian Academy of Science: Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia;

3 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Author information

Andrey D. Protasov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 744-41-26; e-mail: cross82@mail.ru

Aleksandr V. Zhestkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 445-14-90; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Preventive Vaccination And Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Serum; Professor at Department of Epidemiology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru

Evgeniy A. Korymasov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Surgery, Institute of Postgraduate Medical Training; Vice-Rector for Medicine, Director of Institute of Postgraduate Medical Training; Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 608-00-41; e-mail: korymasov@mail.ru

Mikhail L. Shteyner, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Surgery with Course of Endoscopy, Institute of Postgraduate Medical Training; Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917-108-03-99; e-mail: iishte@yandex.ru

Yuriy V. Tezиков, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology No.1, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 685-44-85; e-mail: yra.75@inbox.ru

Igor' S. Lipatov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No.1, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 262-92-70; e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Valentina P. Reshetnikova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 608-53-48; e-mail: microbiology@samsmu.ru

Natal'ya E. Lavrent'yeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 009-55-74; e-mail: lavrenteva.natalia@yandex.ru

Abstract

The aim of this study was to assess long-term effects of pneumococcal vaccination with 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23) and 13-valent conjugate vaccine (PCV13) in patients with bronchial asthma. **Methods.** One hundred and three patients with mild to severe asthma were involved. They were randomly assigned to vaccination with PCV13, or PPV23, or PPV23 followed by PCV13, or vice versa. Clinical efficacy of vaccination was evaluated using number of asthma exacerbation a year before and 1 and 4 years after the vaccination; need in antibiotics a year before and 1 and 4 years after the vaccination; and number of hospitalizations due to asthma exacerbation a year before and 1 and 4 years after the vaccination. **Results.** In a year after vaccination, number of patients who had not experienced asthma exacerbation increased significantly in PPV23, PPV23/PCV13, and PCV13/PPV23 groups ($p < 0.01$ to $p < 0.001$). In 4 years after vaccination, number of patients without exacerbations increased significantly in PCV13/PPV23 group only (48.1%; $p < 0.01$). Number of patients who did not require hospitalization due to asthma exacerbation increased significantly in PCV13 group only (81.8%; $p < 0.05$). **Conclusion.** The authors proposed a hypothesis of impact of pneumococcal vaccines on immunopathogenesis of bronchial asthma. The authors consider vaccination against pneumococcus using PCV13 followed by PPV23 should be a part of the basic therapy of asthma.

Key words: bronchial asthma, vaccination, polysaccharide pneumococcal vaccine, conjugate pneumococcal vaccine, clinical efficacy, long-term effects, mechanism of action.

For citation: Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Korymasov E.A., Shteyner M.L., Tezиков Yu.V., Lipatov I.S., Reshetnikova V.P., Lavrent'yeva N.E. Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 193–199 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199

Бронхиальная астма (БА) является распространенной хронической бронхолегочной патологией, которая при недостаточно эффективном лечении может существенно усложнять повседневную жизнь пациентов и даже приводить к преждевременному летальному исходу. В настоящее время распространенность БА среди населения повсеместно возрастает [1–3].

Значительное число больных БА, наряду с сенсibilизацией к наиболее этиологически значимым аллергенам (пыльцевым, бытовым, эпидермальным, грибковым и др.), также могут быть сенсibilизированы также к аллергенам бактериальной природы, в т. ч. пневмококка. Микроорганизмы у больных БА, как правило, оказывают двоякое действие: с одной стороны, они сенсibilизируют организм, а с дру-

гой – бактериальная инфекция, в т. ч. вызываемая *Streptococcus pneumoniae*, может приводить к развитию хронического неспецифического воспаления бронхов, усиливая таким образом их гиперреактивность [4, 5].

Непосредственное и позитивное влияние на активность эпидемического процесса при пневмококковой инфекции оказывает вакцинопрофилактика. До недавнего времени вакцинация против данного заболевания проводилась с помощью только одной полисахаридной вакцины. В настоящее время для вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции на территории Российской Федерации, как и во всем мире, доступны 2 вакцинных препарата: 23-валентная полисахаридная пневмококковая

вакцина (ППВ-23) и 13-валентная конъюгированная полисахаридная пневмококковая вакцина (ПКВ-13). Необходимо отметить, что эти препараты применяются в основном для профилактики пневмококковой инфекции, в то время как их терапевтические свойства остаются малоизученными [6].

У существующих вакцин отмечается ряд недостатков. Для ПКВ-13 характерны следующие:

- формирование строгого серотипового иммунитета при ограниченном количестве вакцинных серотипов;
- массовая вакцинация ПКВ-13 способствует смене циркулирующих серотипов в популяции. Приходящие на смену невакцинные серотипы пневмококка могут вызывать тяжелые заболевания.

ППВ-23 характеризуется следующими негативными эффектами:

- отсутствие выраженного бустерного эффекта;
- недостаточный эффект при применении у детей в возрасте до 2 лет;
- не оказывает влияния на носительство;
- не предупреждает формирование антибиотикорезистентных штаммов.

В Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (*Global Initiative For Asthma, GINA*) утверждается, что данных, обосновывающих проведение рутинной вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с БА, пока недостаточно [7].

При использовании вакцин против пневмококка может снизиться распространение антибиотикорезистентных штаммов, появляющихся в результате неконтролируемого применения антибактериальных препаратов. Идея использования вакцинопрофилактики в борьбе с антибиотикорезистентностью также описана в Распоряжении Правительства РФ от 25.09.17 № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».

Таким образом, вопрос об оптимальной схеме применения пневмококковых вакцин у пациентов с БА остается нерешенным. Отсутствует доказательная база, характеризующая преимущества определенной схемы вакцинации против пневмококковой инфекции у больных БА при раздельном или последовательном введении полисахаридных и конъюгированных полисахаридных вакцин. Учитывая изложенное, возникает необходимость разработки оптимальной схемы вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с БА с учетом изменения клинических показателей.

Целью данного исследования явилась оценка отдаленных клинических результатов вакцинации конъюгированной полисахаридной и полисахаридной пневмококковыми вакцинами при раздельном и последовательном их применении с определением оптимальной схемы вакцинации у взрослых больных БА; предложена гипотетическая схема влияния противопневмококковой вакцинации на иммунопатогенез БА.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 103$) с легким интермиттирующим, легким персистирующим, среднетяжелым и тяжелым течением БА, подписавшие информированное согласие согласно протоколу исследования от 05.09.12 № 122, одобренному Комитетом по биоэтике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование зарегистрировано на международном сайте *ClinicalTrials.gov* (№ NCT02787863, Национальный институт здоровья США). Диагноз заболевания установлен в соответствии с критериями GINA (2016).

Пациенты с БА, принимавшие участие в исследовании, были разделены на 4 группы:

- 1-я ($n = 33$; средний возраст — 52,5 (стандартное отклонение — 15,3) года [минимум — 19; медиана — 55; максимум — 78]; 11 мужчин); вакцинация ПКВ-13;
- 2-я ($n = 25$; медиана возраста — 53 года; интерквартильная широта [45,5; 60]; 6 мужчин); вакцинация ППВ-23;
- 3-я ($n = 18$; средний возраст — 52,5 [34; 59] года; 6 мужчин); вакцинация ППВ-23; через 12 мес. — ПКВ-13;
- 4-я ($n = 27$; средний возраст — 51 [35,8; 64] год; 9 мужчин); вакцинация ПКВ-13; через 2 мес. — ППВ-23.

В соответствии с протоколом завершили исследование 102 пациента; 1 пациент из 1-й группы отозвал информированное согласие, в связи с этим его данные были исключены из анализа. В табл. 1 приведена характеристика участников в зависимости от возраста и тяжести БА.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет с установленным диагнозом БА любой степени тяжести;
- отказ от вакцинации против вируса гриппа в течение 4 ближайших лет;
- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в клиническом исследовании;
- способность выполнять требования протокола;
- для женщин детородного возраста — отрицательный результат теста на беременность перед вакцинацией (человеческий хорионический гонадотропин).

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 и старше 80 лет;
- вакцинация против пневмококковой инфекции в анамнезе;
- планируемая вакцинация против вируса гриппа в течение 4 ближайших лет;
- применение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес. до начала клинического исследования;

Таблица 1
Характеристика пациентов с бронхиальной астмой по возрасту и тяжести заболевания (1–4-я группы)
Table 1
Age and severity of the disease in patients with bronchial asthma (groups 1 to 4)

Степень тяжести течения БА	1-я группа (ПКВ-13)		2-я группа (ППВ-23)		3-я группа (ППВ-23 / ПКВ-13)		4-я группа (ПКВ-13 / ППВ-23)	
	возраст, годы	всего, n (%)	возраст, годы	всего, n (%)	возраст, годы	всего, n (%)	возраст, годы	всего, n (%)
Легкая интермиттирующая	49,3 (14,9) [37; 45; 66]	3 (9)	20	1 (4)	21	1 (6)	–	–
Легкая персистирующая	53,7 (21,3) [19; 61,5; 78]	10 (30) [37; 54; 67]	56,1 (8,8)	11 (44) [54; 65]	54	6 (33) [22; 51; 70]	47,9 (16,1)	18 (67)
Средней тяжести	53,6 (14) [22; 58; 73]	14 (43) [27; 48,5; 64]	46,3 (12,7)	8 (32) [28; 51; 65]	48,4 (12,6)	10 (55) [24; 40,5; 58]	40,8 (16,3)	4 (15)
Тяжелая	49,5 (7,9) [40; 49; 61]	6 (18) [27; 52; 57]	44,8 (13)	5 (20)	28	1 (6) [44; 64; 66]	57,2 (10,8)	5 (18)
Итого	52,5 (15,3) [19; 55; 78]	33 (100) [45,5; 60]	53	25 (100) [34; 59]	52,5	18 (100) [35,8; 64]	51	27 (100)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина; данные нормально распределенных величин представлены в виде среднего (стандартное отклонение) [min; медиана; max]. Величины с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильной ширины.

Notes. ПКВ-13: conjugate pneumococcal 13-valent vaccine; ППВ-23: 23-valent polysaccharide vaccine; values with normal distribution are presented as mean (SD) [min; median; max]. Values with non-normal distribution are presented as median and interquartile range.

- длительное применение (> 14 дней) иммуносупрессивных препаратов за 6 мес. до начала исследования;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммунодефицитное состояние;
- наличие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений функции печени и почек, установленных при физикальном обследовании на 1-м визите;
- выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания в стадии обострения, включая любые клинически важные обострения хронических заболеваний легких, печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным обследованием;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе, аутоиммунные заболевания;
- наличие острых инфекционных и / или неинфекционных заболеваний в течение 1 мес. до начала исследования;
- хроническое злоупотребление алкоголем и / или употребление наркотиков в анамнезе;
- кормление грудью;
- беременность;
- участие в другом клиническом исследовании в течение последних 3 мес.;
- наличие в анамнезе или в настоящее время онкогематологических и других онкологических заболеваний;
- положительная реакция на вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты В и С.

Наблюдение пациентов проводилось врачом-исследователем в амбулаторных условиях, а при необходимости госпитализации – в условиях стационара.

Участники, соответствующие критериям включения / исключения, на фоне базисной терапии основного заболевания получили соответствующую протоколу схему вакцинации против пневмококковой инфекции. Вакцины вводились внутримышечно

в дельтовидную мышцу плеча. Объем групп определялся количеством имеющихся вакцин. Пациенты распределялись подряд сначала в 1-ю, потом во 2-ю, 3-ю и 4-ю группы соответственно (последовательная рандомизация).

Все больные получали базисную бронхолитическую и противовоспалительную терапию в соответствии с тяжестью заболевания. Пациенты анализируемых групп исходно были сопоставимы по объему получаемой базисной терапии БА, которая на протяжении всего периода исследования не менялась. Вакцинация проводилась амбулаторно в период ремиссии основного заболевания с наблюдением в течение 4 лет после вакцинации.

Для вакцинации использовались следующие препараты:

- Пневмо-23 (серия J0186-5; срок годности – апрель 2014) – пневмококковая полисахаридная поливалентная вакцина (Санофи Пастер, Франция); содержит очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 серотипов; 1 доза вакцины составляет 0,5 мл;
- Превенар-13 (серия F96122; срок годности – сентябрь 2014) – полисахаридная конъюгированная адсорбированная вакцина (Пфайзер, США); содержит капсульные полисахариды 13 серотипов *S. pneumoniae*, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM¹⁹⁷ и адсорбированные на алюминия фосфате; 1 доза вакцины составляет 0,5 мл.

Клиническая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у больных БА оценивалась по следующим критериям:

- число обострений БА за 1 год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после вакцинации;
- число курсов антибактериальной химиотерапии (АБХТ) за 1 год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после иммунизации;
- число госпитализаций по поводу обострений БА за 1 год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после иммунизации.

Под обострением БА понималось ухудшение симптомов БА, функции легких или увеличение применения короткодействующих бронходилататоров длительностью ≥ 2 дней, потребность в применении системных глюкокортикостероидов (ГКС) или увеличение дозы ингаляционных ГКС по крайней мере на 3 дня, обращение в приемное отделение вследствие симптомов БА, по поводу которых потребовалось применение системных ГКС.

Под числом курсов АБХТ понималось число курсов приема антибактериальных препаратов за 1 год до вакцинации и в течение 1-го и 4-го годов после вакцинации по причине обострения БА, а также по любым другим причинам, не связанным с БА.

Под госпитализацией понималось поступление пациента на лечение в стационар по поводу БА как в плановом порядке, так и по экстренным показаниям. В ходе работы собиралась информация обо всех госпитализациях за 1 год до и в течение 1-го и 4-го годов после вакцинации.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием специализированного лицензированного программного обеспечения *StatPlus Pro 6.2.0.0* (лицензия № 2883). Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения (стандартное отклонение) [*min*; медиана; *max*]; признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде медианы [интерквартильной широты]. Качественные признаки представлены в виде *n* (%). Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного двустороннего критерия Фишера для независимых выборок и критерия МакНемара в случае зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинический эффект вакцинации

В табл. 2 приведено число пациентов без обострений БА, курсов АБХТ и госпитализаций на протяжении 1 года до вакцинации, а также 1-го и 4-го годов после вакцинации против пневмококковой инфекции в исследуемых группах.

По результатам анализа данных, приведенных в табл. 2, показано, что через 1 год после вакцинации число пациентов без обострений БА было значимо выше исходных показателей при схемах вакцинации ППВ-23 (56 %; $p < 0,001$), ППВ-23 / ПКВ-13 (38,8 %; $p < 0,01$) и ПКВ-13 / ППВ-23 (74,1 %; $p < 0,01$). Через 4 года после вакцинации только в группе ПКВ-13 / ППВ-23 отмечалось значимое увеличение числа пациентов без обострений БА по сравнению с исходным значением, составившее 48,1 % ($p < 0,01$). В отношении числа больных БА, не принимавших АБХТ на 1-м и 4-м годах после вакцинации, значимых различий по сравнению с исходными показателями не выявлено. Через 1 год у пациентов с БА все схемы вакцинации, кроме ПКВ-13 / ППВ-23, приводили к значимому увеличению числа больных без госпитализаций, через 4 года только в группе ПКВ-13 выявлено значительное увеличение числа пациентов с БА без госпитализаций по сравнению с исходным показателем (81,8 % vs 54,5 %; $p < 0,05$).

В табл. 3 приведено среднее число обострений, курсов АБХТ и госпитализаций на 1 пациента исходно, на протяжении 1-го и 4-го годов в зависимости от использованной схемы вакцинации у больных БА. Через 4 года в результате вакцинации по схеме ПКВ-13 / ППВ-23 снизилось среднее число обострений (0,56) на 1 пациента, курсов АБХТ (0,56) и госпитализаций (0,04).

По результатам настоящего исследования предложена гипотетическая схема влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на иммунопатогенез БА (см. рисунок). Как известно, распознав антиген, в качестве которого могут выступать антигены *S. pneumoniae*, Т-клетки активируются, однако характер дифференцировки находится в сильной зависимости от цитокиновой среды. В частности для Th2-дифференцировки необходимо наличие высоких концентраций интерлейкина (IL)-4 и низких – IL-12. IL-4 продуцируется тучными клетками и базофилами, но не дендритными клетками. Под действием IL-4 Th0 дифференцируются в Th2-лимфоциты, которые продуцируют IL-4, IL-5, IL-13 и другие, обуславливая противогельминтную защиту и развитие эозинофильного типа воспаления. Показано, что вакцинация больных БА

Таблица 2
Динамика клинического течения бронхиальной астмы при различных схемах вакцинации
Table 2
Change in clinical course of bronchial asthma in different vaccination schedules

Препарат и схема введения	Число пациентов в группе, <i>n</i>	Число пациентов, <i>n</i> (%):								
		без обострений			не принимавших АБХТ			без госпитализаций		
		до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года	до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года	до вакцинации	в течение 1-го года	в течение 4-го года
ПКВ-13	33	5 (15,2)	28 (84,8)	11 (33,3)	12 (36,4)	29 (87,9)	21 (63,6)	18 (54,5)	32 (96,9)***	27 (81,8)*
ППВ-23	25	0 (0)	14 (56)***	4 (16)	6 (24)	16 (64)	8 (32)	15 (60)	24 (96)***	16 (64)
ППВ-23 / ПКВ-13	18	1 (5,6)	7 (38,8)**	5 (27,8)	4 (22,2)	9 (50)	7 (38,9)	11 (61,1)	17 (94,4)**	14 (77,8)
ПКВ-13 / ППВ-23	27	2 (7,4)	20 (74,1)**	13 (48,1)**	7 (25,9)	16 (59,3)	18 (66,7)	20 (74,1)	21 (77,8)	26 (96,3)

Примечание: АБХТ – антибактериальная химиотерапия; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина; * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе; ** – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе; *** – $p < 0,001$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе.

Notes. ПКВ-13: conjugate pneumococcal 13-valent vaccine; ППВ-23: 23-valent polysaccharide vaccine; *; $p < 0.05$ compared to the baseline; **; $p < 0.01$ compared to the baseline; ***; $p < 0.001$ compared to the baseline.

Таблица 3

Среднее число обострений, курсов антибактериальной химиотерапии и госпитализаций на 1 пациента исходно, на протяжении 1-го и 4-го годов в зависимости от использованной схемы вакцинации при бронхиальной астме

Table 3

Mean numbers of exacerbations, antibacterial courses and hospitalizations per one patient at baseline and during the first and the fourth years in dependence of vaccination schedule in patients with bronchial asthma

Схема вакцинации	Число пациентов в группе, n	Среднее число (всего):								
		обострений			курсов АБХТ			госпитализаций		
		до вакцинации	1-й год	4-й год	до вакцинации	1-й год	4-й год	до вакцинации	1-й год	4-й год
ПКВ-13	33	2,24 (74)	0,24 (8)	0,85 (28)	1,12 (37)	0,12 (4)	0,69 (23)	0,73 (33)	0,03 (1)	0,3 (10)
ППВ-23	25	2,68 (67)	0,64 (16)	1,2 (30)	1,68 (42)	0,56 (14)	1,44 (36)	0,56 (14)	0,04 (1)	0,56 (14)
ППВ-23 / ПКВ-13	18	2,39 (43)	1,22 (22)	1 (18)	1,72 (31)	1,06 (19)	1,06 (19)	0,56 (10)	0,06 (1)	0,44 (8)
ПКВ-13 / ППВ-23	27	1,89 (51)	0,44 (12)	0,56 (15)	1,44 (39)	0,48 (13)	0,56 (15)	0,48 (13)	0,26 (7)	0,04 (1)

Примечание: БА – бронхиальная астма; АБХТ – антибактериальная химиотерапия; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина.

Notes. ПКВ-13: conjugate pneumococcal 13-valent vaccine; ППВ-23: 23-valent polysaccharide vaccine; АБХТ: antibacterial therapy.

против пневмококковой инфекции способствует снижению уровня специфических иммуноглобулинов (Ig) E с одновременным повышением концентрации блокирующих IgG, т. е. обладает эффектом, наблюдаемым при аллерген-специфической иммунотерапии аллергических заболеваний. Этим может быть объяснен благоприятный эффект противопневмококковой вакцинации при БА, заключающийся в снижении специфической сенсибилизации к пневмококку (см. рисунок, цифра 1). Однако по всей вероятности, для реализации данного эффекта в полном объеме требуется значительное время.

В случае наличия высоких концентраций IL-12 Th0 дифференцируются в Th1-лимфоциты, которые продуцируют преимущественно интерферон (IFN)-γ, обуславливая защиту против внутриклеточных патогенов. Вакцинация пациентов с БА против пневмококковой инфекции может способствовать сдвигу иммунного ответа в сторону Th1, что будет способствовать снижению частоты вирусных инфек-

ций и инфекций, обусловленных внутриклеточными патогенами (см. рисунок, цифра 3).

Наконец, если в окружающей среде имеется высокое содержание IL-6, то Th0 дифференцируются в Th17-лимфоциты, которые продуцируют IL-17, обуславливая защиту против внеклеточных патогенов и развитие нейтрофильного типа воспаления. Вакцинация пациентов с БА против пневмококковой инфекции способствует элиминации *S. pneumoniae*, что может уменьшать выраженность обусловленного Th17-нейтрофильного воспаления; с другой стороны, возможное усиление выработки IL-17 на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции у больных БА может приводить к активизации защиты против других внеклеточных патогенов (см. рисунок, цифра 4).

Кроме того, вакцинация против *S. pneumoniae* больных БА предупреждает контаминацию пневмококком у неинфицированных пациентов с БА, что делает невозможным захват антигена *S. pneu-*

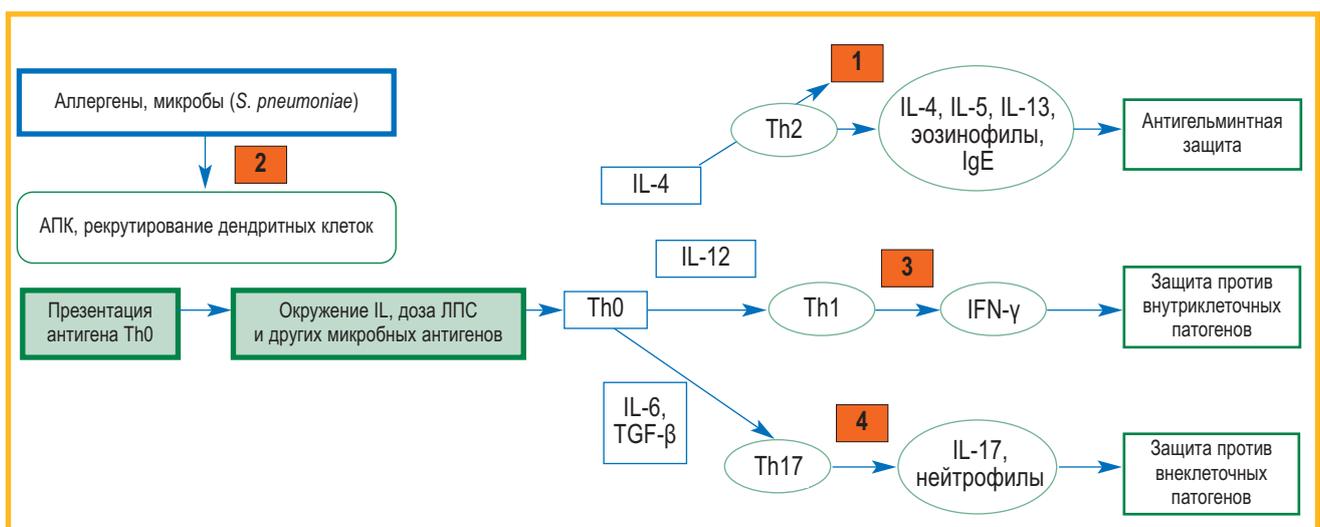


Рисунок. Гипотетическая схема влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на иммунопатогенез бронхиальной астмы

Примечание: АПК – антигенпрезентирующие клетки; IL – интерлейкин; ЛПС – липополисахарид; IFN – интерферон; TGF-β (transforming growth factor) – трансформирующий фактор роста-β.

Figure. Hypothetic scheme of impact of pneumococcal vaccination on immunopathogenesis of asthma

Notes. АПК: antigen-presenting cells; IL: interleukin; ЛПС: lipopolysaccharide; IFN: interferon; TGF-β: transforming growth factor.

toniae антигенпрезентирующими клетками и запуск отдельных звеньев механизма иммунопатогенеза БА (см. рисунок, цифра 2).

Заключение

По результатам изложенного можно предположить, что на уровнях иммунопатогенеза БА вакцинация ПКВ-13 / ППВ-23, возможно, оказывает следующие эффекты:

- снижение уровней специфических IgE при одновременном увеличении содержания блокирующих IgG (см. рисунок, цифра 1) – эффект, аналогичный наблюдаемому при аллерген-специфической иммунотерапии аллергических заболеваний;
- предупреждение контаминации *S. pneumoniae* у неинфицированных пациентов с БА, что делает невозможным захват антигена *S. pneumoniae* антигенпрезентирующими клетками и запуск отдельных звеньев механизма иммунопатогенеза БА (см. рисунок, цифра 2);
- снижение частоты вирусных инфекций и инфекций, обусловленных внутриклеточными патогенами (см. рисунок, цифра 3);
- элиминация *S. pneumoniae* у больных БА, приводящая к снижению выраженности нейтрофильного воспаления, а также возможное увеличение выработки IL-17 с активацией защиты против внеклеточных патогенов и предупреждением контаминации другими бактериальными возбудителями (см. рисунок, цифра 4).

Для подтверждения и уточнения механизма действия вакцинации против пневмококковой инфекции на иммунопатогенез БА требуются дальнейшие исследования. Таким образом, по результатам настоящего долгосрочного исследования пациентам с БА показано введение в комплекс базисной терапии вакцинации ПКВ-13 с последующим введением ППВ-23.

Благодарности

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

Acknowledgements

The publication is supported by Pfizer LLC. The author's opinion could differ from the official position of the company.

Литература

1. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. Первые результаты применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у больных хронической бронхолегочной патологией: оценка безопасности и переносимости. *Российский аллергологический журнал*. 2013; (4): 18–23.

2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Согласованные рекомендации по применению антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2015; 25 (2): 143–150. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150.
3. Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М.: АТМО; 2016.
4. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В., Жирова С.Н. Применение вакцины «PNEUMO-23» в комплексной терапии детей с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология*. 2004; 5 (1): 89–90.
5. Костинов М.П., Протасов А.Д., Благовидов Д.А. и др. Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (3): 65–69.
6. Костинов М.П., ред. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей. М.: Арт-студия «Созвездие»; 2013.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available at: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf

Поступила 02.04.18

References

1. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. The first results of vaccination with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine in patient with chronic bronchopulmonary diseases: an assessment of safety and tolerability. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2013; (4): 18–23 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Consensus guidelines on use of long-term anticholinergic tiotropium in the therapy of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (2): 143–150. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150 (in Russian).
3. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., eds. A Handbook on Clinical Immunology in Respiratory Medicine. Moscow: АТМО; 2016 (in Russian).
4. Lukachev I.V., Kostinov M.P., Shabalina S.V., Zhirova S.N. Use of Pneumo-23 vaccine in therapy of children with bronchial asthma. *Allergologiya i immunologiya*. 2004; 5 (1): 89–90 (in Russian).
5. Kostinov M.P., Protasov A.D., Blagovidov D.A., et al. Prevention of infectious loss: a strategy of vaccination against respiratory infections in patients with chronic respiratory diseases. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (3): 65–69 (in Russian).
6. Kostinov M.P., ed. Vaccination of adult patients with respiratory diseases. Moscow: Sozvezdiye; 2013 (in Russian).
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available at: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf

Received April 02, 2018