

Является ли комбинированная вакцинация против респираторных инфекций положительным фактором в изменении функционального статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких?

А.Д.Протасов¹, А.В.Чебыкина³, М.П.Костинов², А.В.Жестков¹, А.Г.Чучалин³

1 – ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

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

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

Резюме

Приводятся сравнительные данные по динамике функциональных тестов на фоне комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа по сравнению с моновакцинацией против гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Проведена сравнительная оценка динамики функциональных тестов у пациентов с ХОБЛ на фоне комплексной вакцинации, моновакцинации против гриппа в сравнении с контрольной группой. В исследовании участвовали пациенты ($n = 170$) в возрасте от 30 лет с ХОБЛ I–IV степени: в 1-ю группу ($n = 50$) включены пациенты, получившие комплексную вакцинацию против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа; во 2-ю ($n = 80$) – невакцинированные и получавшие только базисную терапию; в 3-ю ($n = 20$) – привитые против гриппа; в 4-ю ($n = 20$) – непривитые. Исходно и через 12 мес. оценивались показатели функциональных тестов (форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁, индекс Тиффно – отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ, 6-минутный шаговый тест – 6-МШТ). В группе комплексной вакцинации через 12 мес. отмечено достоверно большее значение ОФВ₁ ($57,4 \pm 2,0 \%$) по сравнению с непривитыми пациентами с ХОБЛ ($50,4 \pm 2,8 \%$). Прирост относительного показателя ОФВ₁ в группе комплексной вакцинации составил 3,5 %. В группе моновакцинации против гриппа прирост ОФВ₁ составил 2,11 %. Прирост показателя 6-МШТ за 12 мес. в 1-й группе составил 7,4 % (+ 34 м) ($p < 0,05$). Через 12 мес. после вакцинации против гриппа у больных ХОБЛ выявлена тенденция к увеличению пройденной дистанции на 13 м (+ 3,7 %) ($p > 0,05$). Комплексная вакцинация пациентов с ХОБЛ против бактериальных респираторных инфекций и гриппа способствует большему увеличению ОФВ₁, достоверному увеличению дистанции 6-МШТ по сравнению с лицами, вакцинированными только против гриппа.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, гемофильная типа *b* инфекция, грипп, вакцинация, хроническая обструктивная болезнь легких, функциональные тесты, спирометрия.

Does a combined vaccine against respiratory infection contribute to functional improvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease?

A.D.Protasov¹, A.V.Chebykina³, M.P.Kostinov², A.V.Zhestkov¹, A.G.Chuchalin³

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

2 – Federal Institution "I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy: 5a, Malyy Kazenny per., Moscow, 105064, Russia;

3 – Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

Summary

The aim of this study was to compare functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) vaccinated by combined vaccine vs single vaccine against influenza and a control group. *Methods.* The study involved 170 patients with COPD stage I to IV. Of them, 50 patients were vaccinated with a combined vaccine against pneumococcus, Haemophilus influenzae type *b* and influenza; 80 patients with equal COPD severity were not vaccinated and were treated with basic therapy; 20 COPD patients were vaccinated with a single vaccine against influenza, and 20 COPD patients were not vaccinated. Lung function and physical tolerability at 6-min walk test were assessed at baseline and in 12 months. *Results.* A significantly higher FEV₁ ($57.4 \pm 2.0 \%$ vs $50.4 \pm 2.8 \%$) was found in COPD patients vaccinated with a combined vaccine compared to unvaccinated COPD patients; the difference between baseline FEV₁ and FEV₁ in 12 months after vaccination was 3.5 % vs 2.11 %, respectively. The improvement in 6-min distance was + 34 m (+ 7.4 %) in combined vaccine group compared to + 13 m (+ 3.7 %) in influenza vaccine group. *Conclusion.* COPD patients vaccinated with a combined vaccine against bacterial pathogens plus influenza better improved their lung function and physical tolerability compared to COPD patients vaccinated with a single vaccine against influenza.

Key words: pneumococcal disease, Haemophilus influenzae type *b* infection, influenza, vaccination, chronic obstructive pulmonary disease, functional status, spirometry.

Первые исследования по оценке терапевтического эффекта бактериальных вакцин появились в 2003 г. и касались применения их у детей с хроническими

воспалительными заболеваниями легких [1–3]. Сущность данного эффекта заключалась в снижении частоты острых респираторных инфекций и обострений

основного заболевания через 1 год после введения полисахаридной вакцины "Пневмо-23" у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких в 1,7 и 1,6 раза соответственно.

К терапевтическому эффекту также относилась элиминация *Streptococcus pneumoniae* из мокроты, наблюдавшаяся в 88 % случаев, что статистически достоверно отличалось от показателей в группе непривитых детей. В последующих исследованиях у вакцинированных детей с рецидивирующим бронхитом через 1 год выявлено снижение после вакцинации уровня общего иммуноглобулина (Ig) E, повышение исходно сниженных показателей IgG, sIgA, IgA в слюне, что свидетельствует об активизации местных иммунологических механизмов защиты [4].

У взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) первые исследования по оценке терапевтического эффекта вакцины "Пневмо-23" проведены в 2004 г. Показано, что в мокроте элиминация *S. pneumoniae* происходит в 52,9 % случаев (меньше, чем у детей). Отмечается нарастание IgG-антител к серотипам 3, 6B, 9N, 23F, снижение уровня общего IgE, повышение фагоцитарного индекса Райта. Инфекционные обострения ХОБЛ отмечены только у 12 % привитых [5].

По данным [6], с целью иммунопрофилактики у больных ХОБЛ применялась вакцина "Пневмо-23". При иммунизации вакциной "Пневмо-23" пациенты с ХОБЛ частота обострений через 18 мес. снижалась в 2,2 раза, а длительность обострений через 12 мес. уменьшилась в 1,8 раза по сравнению с группой контроля.

В качестве возбудителей инфекционного обострения ХОБЛ наиболее часто выступают *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [7]. При этом в стандарт ведения больных ХОБЛ включена вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции. Известны несколько серотипов гемофильной палочки, каждая из которых потенциально может вызывать обострения ХОБЛ, в т. ч. *H. influenzae* типа *b*. В арсенале врачей имеется вакцина против гемофильной типа *b* инфекции, поэтому ранее изучалась возможность комбинированной вакцинации больных ХОБЛ против респираторных инфекций, а именно — гриппа, пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций. Результаты данного исследования широко представлены в литературе [8–11].

Таким образом, предварительные результаты о наличии терапевтического эффекта вакцинации против респираторных инфекций, хотя часто и являлись дискуссионными, но были получены. Одним из подобных вопросов является влияние вакцинации на возможность улучшения показателей функциональных тестов у больных ХОБЛ. Данное исследование представляет собой попытку разобраться в этой непростой проблеме.

Целью работы явилась оценка показателей функциональных тестов при сочетанной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекции и гриппа в сравнении с моновакцинацией против гриппа у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели в исследование были включены пациенты в возрасте 30–80 лет ($n = 170$) с ХОБЛ I–IV степени, подписавшие информированное согласие по протоколу исследования, одобренному Комитетом по биоэтике. Диагноз заболевания ставился в соответствии с GOLD (2012) и Национальными клиническими рекомендациями. Участники исследования были разделены на 4 группы:

- 1-я ($n = 50$) — получившие на фоне базисной терапии основного заболевания одновременно коммерческие вакцины против пневмококковой инфекции ("Пневмо-23", Франция), гемофильной типа *b* инфекции ("Хиберикс", Бельгия) и гриппа ("Гриппол® плюс", Россия). Вакцины вводились однократно внутримышечно в разные участки тела. Не закончили исследование по протоколу 2 больных (один погиб в дорожно-транспортном происшествии, другой — от внезапно развившейся массивной тромбоэмболии легочной артерии), их данные были исключены из окончательного анализа. Таким образом, анализ данных больных 1-й группы был проведен с использованием результатов 48 пациентов, за исключением исходной характеристики по возрасту, полу и тяжести заболевания, где представлены данные всех привитых ($n = 50$);
- 2-я ($n = 80$) — невакцинированные и получавшие только базисную терапию (контрольная группа для пациентов, получивших комплексную вакцинацию против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа);
- 3-я ($n = 20$) — привитые против гриппа;
- 4-я ($n = 20$) — непривитые (контрольная группа для пациентов, получивших моновакцинацию против гриппа).

Пациенты, составившие 2-ю и 4-ю группы, категорически отказались от введения каких бы то ни было вакцин, несмотря на проведенную разъяснительную беседу, однако согласились принять участие в исследовании путем наблюдения состояния их здоровья. Наблюдение осуществлялось в течение 1 года с проведением функциональных методов исследования исходно и через 12 мес.

У всех участников исследования проводился тщательный сбор анамнеза (выявление факторов риска ХОБЛ, наличие жалоб на кашель, выделение мокроты, одышки разной степени выраженности, усиливающейся при физической нагрузке). Для верификации диагноза ХОБЛ у всех пациентов было проведено исследование функции внешнего дыхания и проба с бронхолитическим препаратом (400 мкг салбутамола) по стандартной методике. В исследование были включены только пациенты, имеющие прирост показателя ОФВ₁ < 12 % (или < 200 мл) в тесте с бронхолитическим препаратом, при этом значение индекса Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) должно было быть < 70 %.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 30 лет;
- диагноз ХОБЛ легкой, среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степени;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения:

- возраст моложе 30 лет;
- вакцинация против пневмококковой инфекции в предшествующие 3 года;
- острые инфекционные заболевания, в т. ч. туберкулез;
- активная фаза хронического вирусного гепатита;
- психические расстройства;
- почечная или печеночная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- гиперчувствительность к компонентам вакцины;
- тяжелые осложнения при предшествующих вакцинациях;
- беременность;
- аутоиммунные заболевания.

Наблюдение пациентов проводилось врачами-терапевтами, пульмонологами, аллергологами-иммунологами в амбулаторных условиях, а при необходимости госпитализации – в условиях стационара. В случае обострения ХОБЛ по решению врача больные подлежали госпитализации в отделение пульмонологии.

Пациенты, соответствующие критериям включения / исключения, распределены на 4 группы, при этом во 2-ю и 4-ю были включены лица, отказавшиеся от введения вакцин. Из вакцинированных сначала набиралась группа пациентов, подлежащих комплексной вакцинации, а затем – вакцинированные против гриппа. Размер выборки определялся количеством имеющихся вакцин. Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами и рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Министерства здравоохранения РФ согласно протоколу, утвержденному Ученым советом ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Все больные получали базисную бронхолитическую и противовоспалительную терапию в соответствии с тяжестью заболевания. Пациенты обеих групп исходно были сопоставимы по объему получаемой базисной терапии ХОБЛ, которая на протяжении всего периода исследования не

менялась. Вакцинация проводилась амбулаторно в период ремиссии основного заболевания, больные наблюдались в течение 12 мес. после вакцинации.

"Пневмо-23" (№ 011092 от 21.11.08) – полисахаридная поливалентная пневмококковая вакцина ("Санофи Авентис", Франция), содержащая очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 серотипов; 1 доза вакцины составляет 0,5 мл.

"Хиберикс" (№ 015829 / 01 от 12.07.04) – конъюгированная вакцина для профилактики инфекций, вызываемых *H. influenzae* типа *b* ("ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.", Бельгия). В 1 дозе вакцины содержится 10 мкг очищенного капсульного полисахарида, выделенного из штамма *H. influenzae* типа *b*, конъюгированного с 30 мкг столбнячного анатоксина.

"Гриппол плюс" (№ ЛСР-006981 / 08-010908) – тривалентная полимер-субъединичная вакцина ("Петровакс", Россия) – представляет собой протективные антигены, выделенные из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных на куриных эмбрионах. В 1 иммунизирующей дозе (0,5 мл) содержится ≥ 5 мкг гемагглютинина эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А / H1N1 и H3N2 и типа В, иммуноадапвант полиоксидоний – 500 мкг в фосфатно-солевом буфере. В вакцине не содержится консервант.

В табл. 1–4 приведена характеристика пациентов в зависимости от возраста, пола и тяжести течения ХОБЛ.

Вентиляционная функция легких изучалась при помощи спирометра ("Спиро С-100", Россия) с оценкой следующих параметров: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и расчетное соотношение этих параметров (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %) – модифицированная проба Тиффно.

Оценка переносимости физических нагрузок у пациентов проводилась при помощи 6-минутного шагового теста (6-МШТ) в соответствии со стандартным протоколом.

Все численные данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Нормальность распределения признаков определялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. При подтверждении нормальности распределения признаков использовались параметрические критерии. Достоверность различий количественных показателей между группами

Таблица 1
Характеристика пациентов 1-й группы в зависимости от пола, возраста и тяжести течения ХОБЛ
Table 1
Characteristics of the combined vaccine group patients according to gender, age and COPD severity

Степень тяжести ХОБЛ	Возраст, годы	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
I (легкая)	57,30 \pm 5,71	1 (2)	2 (4)	3 (6)
II (средняя)	60,00 \pm 1,79	13 (26)	10 (20)	23 (46)
III (тяжелая)	62,95 \pm 2,02	15 (30)	5 (10)	20 (40)
IV (крайне тяжелая)	65,5 \pm 5,1	4 (8)	0	4 (8)
Итого	61,46 \pm 1,17	33 (66)	17 (34)	50 (100)

Таблица 2
Характеристика пациентов 2-й группы (непривитые) в зависимости от пола, возраста и тяжести течения ХОБЛ

Characteristics of unvaccinated COPD patients (the 2nd group) according to gender, age and COPD severity

Степень тяжести ХОБЛ	Возраст, годы	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
I (легкая)	54,40 ± 0,97	18 (22,5)	6 (7,5)	24 (30)
II (средняя)	54,14 ± 1,40	15 (18,75)	10 (12,5)	25 (31,25)
III (тяжелая)	55,00 ± 0,79	14 (17,5)	11 (13,75)	25 (31,25)
IV (крайне тяжелая)	55,60 ± 2,94	4 (5)	2 (2,5)	6 (7,5)
Итого	54,65 ± 0,60	51 (63,75)	29 (36,25)	80 (100)

Таблица 3
Характеристика пациентов 3-й группы в зависимости от пола, возраста и тяжести течения ХОБЛ

Characteristics of the influenza vaccine group patients according to gender, age and COPD severity

Степень тяжести ХОБЛ	Возраст, годы	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
I (легкая)	-	-	-	-
II (средняя)	57,00 ± 0,84	13 (65)	-	13 (65)
III (тяжелая)	59,00 ± 1,77	6 (30)	1 (5)	7 (35)
IV (крайне тяжелая)	-	-	-	-
Итого	58,5 ± 1,4	19 (95)	1 (5)	20 (100)

Таблица 4
Характеристика пациентов 4-й группы (непривитые) в зависимости от пола, возраста и тяжести течения ХОБЛ

Characteristics of unvaccinated COPD patients (the 4th group) according to gender, age and COPD severity

Степень тяжести ХОБЛ	Возраст, годы	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
I (легкая)	-	-	-	-
II (средняя)	56,0 ± 1,1	10 (50)	-	10 (50)
III (тяжелая)	59,0 ± 2,3	10 (50)	-	10 (50)
IV (крайне тяжелая)	-	-	-	-
Итого	57,3 ± 1,7	20 (100)	-	20 (100)

определялась при помощи t-критерия Стьюдента (нормальное распределение признаков). Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$. Материалы обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ *StatPlus 2009 Professional 5.8.4*.

Результаты и обсуждение

Динамика ФЖЕЛ у пациентов с ХОБЛ из 1-й и 2-й групп в течение 12 мес. не претерпела существенных изменений (табл. 5). ОФВ₁ среди привитых против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа (1-я группа) увеличился через 12 мес. до $57,4 \pm 2,0$ % против исходных значений $53,9 \pm 2,7$ % ($p > 0,05$). Среди невакцинированных (2-я группа) данные показатели оставались без изменений, составив до начала исследования $54,1 \pm 1,9$ %, через 12 мес. — $50,4 \pm 2,8$ % ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что у вакцинированных больных ХОБЛ (1-я группа) замедлилась скорость падения ОФВ₁. Подробная характеристика динамики ОФВ₁ в зависи-

мости от степени тяжести заболевания у пациентов 1-й и 2-й групп приведена в табл. 6, индекса Тиффно — в табл. 7.

У вакцинированных больных ХОБЛ (1-я группа) через 1 год относительное значение 6-МШТ составило $75,2 \pm 2,8$ %_{долж.} vs $60,4 \pm 2,3$ %_{долж.} во 2-й группе ($p < 0,001$). Детальная характеристика динамики 6-МШТ в зависимости от степени тяжести заболевания представлена в табл. 8.

Детальная характеристика спирометрических показателей у пациентов 3-й и 4-й групп приведена в табл. 9.

При анализе результатов 6-МШТ через 12 мес. после вакцинации против гриппа у больных ХОБЛ выявлена тенденция к увеличению пройденной дистанции на 13 м (+ 3,7 %).

Таким образом, по результатам проведенного исследования показано, что в группе комплексной вакцинации через 12 мес. отмечается достоверно большее значение ОФВ₁ ($57,4 \pm 2,0$ %) по сравнению с непривитыми ($50,4 \pm 2,8$ %). Прирост относительного показателя ОФВ₁ в группе комплексной вакци-

нации составил 3,5 %, не достигнув статистической значимости по сравнению с показателем до вакцинации, но тем не менее находясь в зоне положительной тенденции.

В группе моновакцинации против гриппа также отмечалась положительная тенденция в отношении увеличения ОФВ₁, но данный показатель за означен-

ный период увеличился на 2,11 %, что меньше 3,5 % наблюдаемых в группе комплексного применения вакцин.

У пациентов в группе комплексной вакцинации отмечается достоверно большее значение 6-МШТ через 12 мес. по сравнению с исходным показателем. Прирост показателя 6-МШТ за 12 мес. в 1-й группе

Таблица 5
Динамика ФЖЕЛ у пациентов 1-й 2-й групп в течение 12 мес.
Table 5

FVC change in the combined vaccine group vs control (the 2nd group) patients for 12 month

Степень тяжести ХОБЛ	Группа	n	Исходно, мл (%)	Через 12 мес., мл (%)
I	1-я	3	3611 ± 466 (100,7 ± 3)	3724 ± 489 (104,0 ± 0,4)
	2-я	24	3608 ± 206 (97,8 ± 3,2)	3572 ± 176 (95,6 ± 2,9)
II	1-я	23	2943 ± 180 (78,9 ± 3,3)	2867 ± 169 (79,3 ± 3,3)
	2-я	25	2936 ± 173 (77,9 ± 4,1)	2918 ± 167 (76,9 ± 3,5)
III	1-я	18	2301 ± 129 (55,2 ± 2,8)	2173 ± 208 (53,3 ± 3,5)
	2-я	25	2311 ± 128 (55,2 ± 2,7)	2086 ± 96,2 (51,2 ± 2,6)
IV	1-я	4	1854 ± 116 (46,6 ± 5,6)	2158 ± 119* (55,8 ± 3,8)*
	2-я	6	1845 ± 129 (45,2 ± 5,1)	1778 ± 106 (43,3 ± 2,2)
Итого	1-я	48	2653 ± 119 (68,7 ± 2,9)	2602 ± 131 (68,3 ± 2,9)
	2-я	80	2648 ± 122 (67,9 ± 2,5)	2562 ± 131 (64,8 ± 2,2)

Примечание: * – p < 0,05 – различия между показателями пациентов 1-й и 2-й групп.

Notes: Numerator is parameters of the combined vaccine group, denominator is parameters of the 2nd group patients; * – p < 0.05 for between-group difference.

Таблица 6
Динамика ОФВ₁ у пациентов 1-й и 2-й групп в течение 12 мес.
Table 6

FEV₁ change in the combined vaccine group vs control (the 2nd group) patient for 12 month

Степень тяжести ХОБЛ	Группа	n	Исходно, мл (%)	Через 12 мес., мл (%)
I	1-я	3	2412 ± 236 (86,7 ± 1,6)	2597 ± 337 (90,5 ± 1,1)**
	2-я	24	2399 ± 205 (85,8 ± 2,0)	2384 ± 136 (85,4 ± 1,2)
II	1-я	23	1954 ± 112 (66,1 ± 2,1)	1985 ± 109 (69,9 ± 2,6)*
	2-я	25	1959 ± 110 (66,4 ± 2,7)	1916 ± 102 (62,9 ± 1,4)
III	1-я	18	1274,0 ± 65,1 (39,1 ± 1,4)	1314 ± 101 (42,0 ± 2,2)
	2-я	25	1280,0 ± 69,3 (40,0 ± 1,3)	1204,0 ± 76,3 (37,2 ± 1,6)
IV	1-я	4	876,0 ± 106,5 (26,9 ± 1,4)	951,0 ± 106,5 (28,6 ± 2,7)
	2-я	6	883,0 ± 115,5 (27,9 ± 1,2)	826,0 ± 97,2 (25,9 ± 1,0)
Итого	1-я	48	1638,0 ± 86,6 (53,9 ± 2,7)	1685,0 ± 95,4 (57,4 ± 2,0)*
	2-я	80	1642,0 ± 92,5 (54,1 ± 1,9)	1574,0 ± 94,4 (50,4 ± 2,8)

Примечание: различия между показателями пациентов 1-й и 2-й групп: * – p < 0,05; ** – p < 0,01.

Notes: Numerator is parameters of the combined vaccine group, denominator is parameters of the 2nd group patients; * – p < 0.05; ** – p < 0.01 for between-group difference.

Таблица 7
Динамика индекса Тиффно у пациентов 1-й и 2-й групп в течение 12 мес.
Table 7

Change in Tiffeneau index in the combined vaccine group vs control (the 2nd group) patients for 12 month

Степень тяжести ХОБЛ	Группа	n	Исходно, мл (%)	Через 12 мес., мл (%)
I	1-я	3	67,27 ± 1,95	69,8 ± 0,1
	2-я	24	66,34 ± 2,18	68,40 ± 0,89
II	1-я	23	67,14 ± 2,04	69,90 ± 2,29*
	2-я	25	66,85 ± 1,95	64,24 ± 1,58
III	1-я	18	56,68 ± 2,59	62,39 ± 2,61
	2-я	25	55,43 ± 2,12	58,40 ± 2,53
IV	1-я	4	47,85 ± 6,69	44,20 ± 4,95
	2-я	6	47,38 ± 5,12	45,84 ± 2,53
Итого	1-я	48	61,62 ± 1,73	64,93 ± 1,94*
	2-я	80	60,98 ± 1,85	59,13 ± 2,15

Примечание: * – различия между показателями пациентов 1-й и 2-й групп (p < 0,05).

Notes: Numerator is parameters of the combined vaccine group, denominator is parameters of the 2nd group patients; * – p < 0.05 for between-group difference.

Таблица 8

Динамика 6-МШТ у пациентов 1-й и 2-й групп в течение 12 мес.

Table 8

Change in 6-minute distance (6MD) in the combined vaccine group vs control (the 2nd group) patients for 12 month

Степень тяжести ХОБЛ	Группа	n	Исходно, мл (%)	Через 12 мес., мл (%)
I	1-я	3	440,0 ± 49,0 (86,1 ± 8,6)	450,0 ± 54,5 (92,8 ± 4,3)
	2-я	24	434,0 ± 52,8 (84,7 ± 9,1)	429,0 ± 41,2 (83,5 ± 4,2)
II	1-я	23	355,0 ± 13,1 (71,8 ± 2,4)	401,0 ± 15,8*, ** (81,2 ± 3,1)*, **
	2-я	25	351,0 ± 10,2 (70,9 ± 2,6)	324,0 ± 8,7*** (64,1 ± 1,2)***
III	1-я	18	314,0 ± 21,1 (64,0 ± 3,8)	338,0 ± 26,4 (69,7 ± 4,3)****
	2-я	25	319,0 ± 20,3 (64,1 ± 3,6)	296,0 ± 17,1 (59,4 ± 1,7)
IV	1-я	4	230,0 ± 45,2 (47,4 ± 13)	266,0 ± 37,3 (54 ± 12,3)
	2-я	6	235,0 ± 40,3 (48,6 ± 10,3)	213,0 ± 10,5 (44,2 ± 2,3)
Итого	1-я	48	335,0 ± 12,6 (67,8 ± 2,4)	369,0 ± 14,5** (75,2 ± 2,8)*, **
	2-я	80	332,0 ± 18,4 (66,3 ± 2,6)	305,0 ± 10,5 (60,4 ± 2,3)

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно исходных показателей у пациентов 1-й группы; ** – различия между показателями пациентов 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$); *** – $p < 0,05$ относительно исходных показателей у пациентов 2-й группы; **** – $p < 0,05$.

Notes: Numerator is parameters of the combined vaccine group, denominator is parameters of the 2nd group patients; * – $p < 0.05$ for difference between 6MD baseline and in 12 months in the combined vaccine group patients; ** – $p < 0.001$ for between-group difference; *** – $p < 0.05$ for difference between 6MD baseline and in 12 months in the 2nd group patients; **** – $p < 0.05$.

Таблица 9

Показатели спирометрии у вакцинированных против гриппа (3-я группа) и невакцинированных (4-я группа)

Table 9

Spirometric parameters in COPD patients vaccinated (the 3rd group) or not vaccinated (the 4th group) against influenza

Показатель	Вакцинированные (3-я группа, n = 20)		Невакцинированные (4-я группа, n = 20)	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
ФЖЕЛ, n (%)	1,62 ± 0,18 (37,69 ± 3,61)	1,71 ± 0,13 (42,00 ± 2,74)	2,05 ± 0,12 (47,06 ± 2,90)	1,88 ± 0,16 (41,94 ± 3,05)
ОФВ ₁ , n (%)	1,13 ± 0,13 (33,65 ± 3,43)	1,17 ± 0,08 (35,76 ± 2,16)	1,48 ± 0,10 (42,25 ± 2,76)	1,38 ± 0,11 (40,83 ± 3,46)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	52,70 ± 3,42	46,46 ± 3,20*	55,80 ± 2,18	57,90 ± 2,66

Примечание: * – различия между показателями пациентов через 12 мес. ($p < 0,05$).

Notes: * – $p < 0.05$ for between-group difference in 12 months.

составил 7,4 % (+ 34 м), достигнув статистической значимости ($p < 0,05$). У пациентов с ХОБЛ, привитых против гриппа, прирост показателей 6-МШТ был на уровне положительной тенденции.

В данном исследовании отмечен ряд ограничений: пилотный характер, отсутствие рандомизации и ослепления, малый размер выборки; у пациентов 3-й и 4-й групп установлено исходно меньшее значение ОФВ₁ по сравнению с больными 1-й и 2-й групп.

Заключение

На основании проведенного исследования установлено, что при комплексной вакцинации больных ХОБЛ против бактериальных и вирусных респираторных инфекций оказан большой положительный эффект на функциональный статус таких пациентов по сравнению с моновакцинацией против гриппа. Для уточнения выдвинутой гипотезы необходимы хорошо спланированные многоцентровые клинические исследования, лишенные обозначенных ограничений.

На основании полученных результатов можно рекомендовать широкое внедрение комплексной вакцинации против бактериальных респираторных инфекций и гриппа среди пациентов с ХОБЛ, т. к. это

является положительным фактором, влияющим на функциональный статус данных больных.

Литература

1. Рыжов А.А., Катосова Л.К., Костинов М.П. и др. Микробиологическое исследование мокроты, трахеального аспирата и промывных вод бронхов у детей с хроническими обструктивными бронхолегочными заболеваниями (ХОБЛ) на фоне применения вакцины Pneumo 23. В кн.: Материалы XIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2003: 105.
2. Костинов М.П., Катосова Л.К., Рыжов А.А. и др. Новый способ продления ремиссии у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких. Вопросы современной педиатрии. В кн.: Материалы IX Конгресса педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии". М.; 2004: 217–218.
3. Костинов М.П., Катосова Л.К., Волков И.К. и др. Микробный пейзаж мокроты и лаважа промывных вод у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких, вакцинированных препаратами Pneumo 23 и АСТ-Н1В. В кн.: Сборник тезисов XI Национального конгресса "Человек и лекарство". М.; 2004: 447–448.
4. Голубцова О.И. Клинико-иммунологическая эффективность комбинированного применения препаратов "Пневмо-23" и "Аффинолейкин" у детей с рецидивирующим бронхитом: Дисс. ... канд. мед. наук. Казань; 2007.

5. Дубинина В.В., Маркелова Е.В., Костинов М.П. Иммуный ответ при вакцинации "Пневмо-23" у лиц разных возрастных групп. *Медицинская иммунология*. 2005; 3–4: 259.
6. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: *Атмосфера*; 2008.
7. 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.
8. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 4: 80–84.
9. Протасов А.Д. Обоснование необходимости разработки и внедрения вакцинации против *M. catarrhalis* у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский альманах*. 2013; 2 (26): 66–68.
10. Протасов А.Д. Иммунологический и клинический эффекты сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2012.
11. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Рыжов А.А. Изменения микробного пейзажа мокроты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококка, гемофильной инфекции типа *b* и гриппа. *Пульмонология*. 2012; 5: 23–27.
7. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2011. Translated from English (edited by A.S.Belevskiy). Moscow: *Rossiyskoe res-piratornoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).
8. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrent'eva N.E. et al. Effects of combined vaccine against pneumococcus, Haemophilus type *b* infection and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; 4: 80–84 (in Russian).
9. Protasov A.D. A base for development and implementation of vaccine against *M. catarrhalis* in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy al'manakh*. 2013; 2 (26): 66–68 (in Russian).
10. Protasov A.D. Immune and clinical effects of combined vaccination against pneumococcus, Haemophilus type *b* infection and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Diss. Moscow, 2012 (in Russian).
11. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. Change in sputum microflora of patients with chronic obstructive pulmonary disease vaccinated against pneumococcus, Haemophilus type *b* infection and influenza. *Pul'monologiya*. 2012; 5: 23–27 (in Russian).

Received November 11, 2014
UDC 616.24-036.12-085.371

Информация об авторах

Протасов Андрей Дмитриевич – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (927) 744-41-26; e-mail: cross82@mail.ru

Чебыкина Анна Владимировна – к. м. н., врач-пульмонолог, ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (905) 870-37-25; e-mail: annmed@list.ru

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ ВПО "НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова" РАН; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccine@bk.ru

Жестков Александр Викторович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный аллерголог-иммунолог Самарской области; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkovav@yandex.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Author information

Protasov Andrey Dmitrievich, PhD, allergist, immunologist, Assistant Lecturer of the Chair of General and Clinical Microbiology, Immunology, and Allergy, State Budget High-Level Educational Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8-927-744-41-26; e-mail: cross82@mail.ru

Chebykina Anna Vladimirovna, PhD, pulmonologist, Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: 8-905-870-37-25; e-mail: annmed@list.ru

Kostinov Mikhail Petrovich, MD, Professor, Head of Laboratory of preventive vaccination and immunotherapy of allergic diseases, Federal State Budget institution "I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccine@bk.ru

Zhestkov Aleksandr Viktorovich, MD, Professor, Head of Chair of General and Clinical Microbiology, Immunology, and Allergy, State Budget High-Level Educational Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkovav@yandex.ru

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of the Russian Science Academy, Director of Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, the Chairman of the Russian Respiratory Society, Chief Therapist and Pneumologist of the Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

References

1. Ryzhov A.A., Katosova L.K., Kostinov M.P. et al. Microbiological examination of sputum, tracheal aspirate and bronchial lavage fluid in children with chronic obstructive bronchopulmonary diseases vaccinated with PPV23. In: Proceedings of the XIII Russian National Congress on respiratory diseases. Moscow; 2003: 105 (in Russian).
2. Kostinov M.P., Katosova L.K., Ryzhov A.A. et al. A novel method to reduce exacerbation in children with chronic inflammatory pulmonary diseases. In: Proceedings of the IX Congress of Pediatricians of Russia. Moscow; 2004: 217–218 (in Russian).
3. Kostinov M.P., Katosova L.K., Volkov I.K. et al. Bacterial flora of sputum and bronchial lavage fluid in children with chronic inflammatory pulmonary diseases vaccinated with PPV23 and ACT-H1B. In: XI National Congress "A Human and A Drug". Abstract book. Moscow; 2004: 447–448 (in Russian).
4. Golubtsova O.I. Clinical and immunological efficacy of combined vaccines "Pneumo-23" and "Affinoleukin" in children with recurrent bronchitis: Diss. Kazan'; 2007 (in Russian).
5. Dubinina V.V., Markelova E.V., Kostinov M.P. Immune response after vaccination of different age subjects with "Pneumo-23". *Meditsinskaya immunologiya*. 2005; 3–4: 259 (in Russian).
6. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease. Moscow: *Atmosfera*; 2008 (in Russian).