

## Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

А.Д. ПРОТАСОВ<sup>1</sup>, М.П. КОСТИНОВ<sup>2</sup>, А.В. ЖЕСТКОВ<sup>1</sup>, М.Л. ШТЕЙНЕР<sup>1</sup>, О.О. МАГАРШАК<sup>2</sup>, Т.А. КОСТИНОВА<sup>2</sup>, А.А. РЫЖОВ<sup>2</sup>, Д.В. ПАХОМОВ<sup>2</sup>, Д.А. БЛАГОВИДОВ<sup>2</sup>, М.И. ПАНИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; <sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** С позиций доказательной медицины, а также на основании иммунологических и клинических данных обосновать выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материалы и методы.** Обследовали больных ХОБЛ в течение года после вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной конъюгированной («Превенар-13», ПКВ13) и 23-валентной полисахаридной («Пневмо-23», ППВ23) вакцин. Использовали следующие схемы вакцинации: моновакцинация ПКВ13, моновакцинация ППВ23, последовательная вакцинация ППВ23/ПКВ13, последовательная вакцинация ПКВ13/ППВ23.

**Результаты.** Вакцинация больных с ХОБЛ с использованием всех анализируемых схем приводила к статистически значимому уменьшению числа обострений, количества курсов antimicrobных химиопрепаратов (АМХ) и числа госпитализаций по результатам анализа краткосрочных данных. Использование ПКВ13 сопровождалось дополнительными иммунологическими эффектами, которые не наблюдались при применении ППВ23, а именно способствовало формированию иммунологической памяти к антигенам *Streptococcus pneumoniae*, приводило к усилению активности факторов неспецифической резистентности и вызывало активацию факторов противовирусной защиты.

**Заключение.** При необходимости вакцинации больных с ХОБЛ против пневмококковой инфекции следует отдавать предпочтение моновакцинации с использованием ПКВ13. Последовательное использование конъюгированной и полисахаридной пневмококковых вакцин у больных ХОБЛ по результатам краткосрочного наблюдения является избыточным и не приносит дополнительной пользы. Однако в долгосрочной перспективе последовательное использование обеих вакцин, возможно, будет обладать дополнительными преимуществами.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь, вакцинация против пневмококковой инфекции, 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина, Пневмо-23, 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина, Превенар-13, клиническая эффективность, иммунологическая память, неспецифическая резистентность, противовирусная защита.

## Choice of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection from immunological and clinical standpoints in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.D. PROTASOV<sup>1</sup>, M.P. KOSTINOV<sup>1</sup>, A.V. ZHESTKOV<sup>1</sup>, M.L. SHTEINER<sup>1</sup>, O.O. MAGARSHAK<sup>1</sup>, T.A. KOSTINOVA<sup>1</sup>, A.A. RYZHOV<sup>2</sup>, D.V. PAKHOMOV<sup>2</sup>, D.A. BLAGOVIDOV<sup>2</sup>, M.I. PANINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia; <sup>2</sup>I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

**Aim.** To provide a rationale for choosing the optimal tactics of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the context of evidence-based medicine and on the basis of immunological and clinical data.

**Subjects and methods.** Patients with COPD were examined during a year after vaccination with a 13-valent pneumococcal conjugate (Prevenar-13, PCV13) and a 23-valent pneumococcal polysaccharide (Pnemo-23, PPV23) vaccines. The following vaccination schemes were used: PCV13 monovaccination, PPV23 monovaccination, sequential vaccination with PPV23/PCV13, and sequential vaccination with PCV13/PPV23.

**Results.** Vaccination using all the analyzed schemes in the patients with COPD caused a statistically significant reduction in the frequency of exacerbations, the number of antibiotic cycles, and the number of hospital admissions, as shown by the results of analysis of short-term data. The use of PCV13 was followed by additional effects that were unobserved in the use of PPV23, namely: it promoted the formation of immunological memory to *Streptococcus pneumoniae* antigens, resulted in the enhanced activity of nonspecific resistance factors, and caused activation of antiviral defense factors.

**Conclusion.** If patients with COPD need to be vaccinated against pneumococcal infection, preference should be given to PCV13 monovaccination. Short-term observations have shown that the sequential use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines is redundant and gives no additional benefit to patients with COPD. However, the sequential application of both vaccines may have additional advantages in the long term.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; vaccination against pneumococcal infection; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; Pnemo-23; 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; Prevenar-13; clinical efficacy; immunological memory; nonspecific resistance; antiviral defense.

АМХТ — антимикробная химиотерапия  
 ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды  
 КС — коэффициент сенсibilизации  
 ПКВ13 — 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина «Превенар-13»  
 ППВ — полисахаридные пневмококковые вакцины

ППВ23 — 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина «Пневмо-23»  
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких  
 ФИ — фагоцитарный индекс  
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

В настоящее время для вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции на территории Российской Федерации зарегистрированы 2 вакцинных препарата: 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина «Пневмо-23» (ППВ23) и 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина «Превенар-13» (ПКВ13) [1–5]. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляют группу риска развития пневмококковой инфекции [6–9].

Оказалось, что полисахаридная и конъюгированная пневмококковые вакцины обладают разным механизмом действия и дают разные эффекты. В условиях наличия в настоящее время в Российской Федерации и во всем мире двух вакцин с разным механизмом действия возникает закономерный вопрос: как таких пациентов правильно вакцинировать, чтобы добиться наилучшего результата? Показана ли пациентам с хронической бронхолегочной патологией моновакцинация полисахаридной вакциной, моновакцинация конъюгированной вакциной или наилучший эффект будет наблюдаться при последовательном использовании обеих вакцин (когда сначала вводится полисахаридная вакцина, а через некоторое время конъюгированная, и наоборот, когда сначала используется конъюгированный вакцинный препарат, а через некоторое время полисахаридная вакцина)? Ответы на эти вопросы дает наша работа.

Принципиальным отличием ПКВ13 от ППВ23 является ее конъюгированный характер. Технология конъюгирования полисахарида с дифтерийным белком CRM197 обеспечивает принципиально иной механизм действия такой вакцины. Механизм действия ППВ23 направлен на активацию В-лимфоцитов с последующим образованием

плазматических клеток и синтезом специфических антител, преимущественно IgM. Полисахаридные вакцины, являясь Т-независимыми антигенами, не вызывают образования клеток памяти, поэтому повторные введения вакцины не дают должного бустерного эффекта. Однако ряд авторов не разделяют эту точку зрения, считая, что информация о меньшей выработке антител на повторное введение полисахаридных пневмококковых вакцин (ППВ) сильно преувеличена и не имеет под собой убедительных доказательств [10].

Кроме того, иммунитет, вырабатываемый при использовании полисахаридной вакцины, является не долговременным. Конъюгация полисахарида с белком преобразовывает антиген из Т-независимого в Т-зависимый, стимулирует ответ Т-хелперов, обеспечивает формирование клеток памяти и иммунологическую реакцию на бустерное введение, что было показано на здоровых добровольцах, но не на пациентах с хронической бронхолегочной патологией [11–13].

Для пациентов с ХОБЛ при длительном течении заболевания в силу массивной микробной обсемененности бронхиального дерева характерно снижение факторов неспецифической защиты на фоне их истощения, о котором можно судить по фагоцитарному индексу (ФИ) гранулоцитов и моноцитов, а также по показателям спонтанной и индуцированной активности НСТ-теста нейтрофилов и проценту НСТ-положительных лейкоцитов в спонтанном тесте. Данное нарушение является одним из ведущих в иммунопатогенезе ХОБЛ [14, 15].

Не меньшее значение для прогноза пациентов с ХОБЛ представляет защита от вирусных респираторных инфекций (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, герпесвирусы — цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирусы простого герпеса; вирус Коксаки и др.). Для многих пациентов с ХОБЛ характерна длительная персистенция данных вирусов в организме, которая может приводить к подавлению иммунитета и развитию на этом фоне бактериального обострения ХОБЛ. Имеются данные о роли герпесвирусов в развитии у больных с ХОБЛ абсцесса или рака легкого. В связи с этим для пациентов с ХОБЛ наряду с защитой против бактериальных патогенов (в первую очередь пневмококка) чрезвычайно важной является противовирусная защита и способы ее усиления [16].

Цель исследования — разработать оптимальную тактику вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с ХОБЛ.

#### Контактная информация:

Протасов Андрей Дмитриевич — к.м.н., ассистент каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог; e-mail: cross82@mail.ru

#### Сведения об авторах:

Жестков Александр Викторович — д.м.н., проф., зав. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии

Штейнер Михаил Львович — д.м.н., врач-эндоскопист Самарской городской больницы №4

Костинов Михаил Петрович — д.м.н., проф., зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний

Магаришак Ольга Олеговна — к.м.н., с.н.с. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний

Костинова Татьяна Александровна — врач аллерголог-иммунолог ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Рыжов Алексей Анатольевич — к.м.н., лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний

Пахомов Дмитрий Владимирович — к.м.н., с.н.с., лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний

Благовидов Дмитрий Алексеевич — врач-педиатр, лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний

Панина Марина Ивановна — проф. каф. общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, д.м.н., проф.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали 115 пациентов с I–IV стадиями ХОБЛ, подписавшие информированное согласие в соответствии с протоколом исследования, одобренным комитетом по биоэтике при ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №122 от 05.09.2012). Диагноз заболевания устанавливали в соответствии с GOLD (2012) и Федеральными клиническими рекомендациями [17].

Испытуемых разделили на 4 группы: 1-я — 33 больных ХОБЛ, ранее не привитых против пневмококковой инфекции. Данные пациенты вакцинированы с использованием ПКВ13. Средний возраст 63,6 (8,7) года, 81,8% (27 из 33) мужчины. Индекс курения 27,6 (4,8) пачко-года. Исходная форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 2325 (732) мл, исходная относительная ФЖЕЛ 61,1% (16,2%), исходный абсолютный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) 1567 (554) мл, исходный относительный ОФВ<sub>1</sub> 53% (17,9%);

2-я группа — 25 пациентов с ХОБЛ, ранее не привитых против пневмококковой инфекции. Данная группа больных вакцинирована с использованием ППВ23. Средний возраст 59 (12,4) лет, 80% (20 из 25) мужчины. Индекс курения 24,6 (3,5) пачко-года. Исходная абсолютная ФЖЕЛ 2499 (819) мл, исходная относительная ФЖЕЛ 63,1% (14,5%), исходный абсолютный ОФВ<sub>1</sub> 1648 (672) мл, исходный относительный ОФВ<sub>1</sub> 51,8% (17,6%);

3-я группа — ранее не привитые 32 пациента с ХОБЛ, сначала вакцинированные ППВ23, а через 12 мес — ПКВ13. Средний возраст 63,9 (10,9) года, 78,1% (25 из 32) мужчины. Индекс курения 29,1 (5,7) пачко-года. Исходная абсолютная ФЖЕЛ 2658 (935) мл, исходная относительная ФЖЕЛ 70,8% (19,3%), исходный абсолютный ОФВ<sub>1</sub> 1756 (738) мл, исходный относительный ОФВ<sub>1</sub> 58,3% (18,9%);

4-я группа — 25 пациентов с ХОБЛ, ранее не привитых против пневмококковой инфекции, сначала были вакцинированы ПКВ13, а через 2 мес — ППВ23. Средний возраст 60,5 (12,1) года, 68% (17 из 25) мужчины. Индекс курения 25,7 (4,9) пачко-года. Исходная абсолютная ФЖЕЛ 2692 (1153) мл, исходная относительная ФЖЕЛ 64,5% (19,8%), исходный абсолютный ОФВ<sub>1</sub> 1891 (810) мл, исходный относительный ОФВ<sub>1</sub> 57,2% (21,4%).

Исходно пациенты были сопоставимы по характеристикам бронхолитической и противовоспалительной терапии. В 1-й группе из 32 больных 26 (81%) принимали бронхолитик короткого или длительного действия ( $\beta_2$ -агонист, М-холинолитик), 20 (63%) — комбинированный бронхолитик, 7 (22%) — ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), 4 (13%) — комбинированную терапию (ИГКС + бронхолитик длительного действия).

Во 2-й группе из 23 больных 17 (74%) принимали бронхолитик короткого или длительного действия ( $\beta_2$ -агонист, М-холинолитик), 18 (78%) — комбинированный бронхолитик, 2 (9%) — ИГКС и 8 (35%) — комбинированную терапию (ИГКС + бронхолитик длительного действия).

Пациенты 3-й группы принимали бронхолитик короткого или длительного действия ( $\beta_2$ -агонист, М-холинолитик) в 18 (56%) случаях, комбинированный бронхолитик — в 26 (81%), ИГКС — в 3 (9%), комбинированную терапию (ИГКС + бронхолитик длительного действия) — в 13 (41%).

В 4-й группе 20 (80%) больных принимали бронхолитик короткого или длительного действия ( $\beta_2$ -агонист, М-холинолитик), 19 (76%) — комбинированный бронхолитик, ИГКС — 1 (4%), комбинированную терапию (ИГКС + бронхолитик длительного действия) — 9 (36%).

Подробная характеристика испытуемых, а также критерии включения/исключения описаны нами ранее [4]. Из числа включенных пациентов 112 завершили исследование в соответствии с протоколом. Для дальнейшего наблюдения потеряны 3 больных, в том числе один из 1-й группы (умер при нарастании симптомов хронического легочного сердца), 2 из 2-й группы (смерть от прогрессирующей множественной миеломы, отзыв информированного согласия). В связи с этим данные этих 3 пациентов не включены в анализ.

Для верификации диагноза ХОБЛ всем испытуемым проведены исследование функции внешнего дыхания и проба с брон-

холитиком (400 мкг сальбутамола) по стандартной методике. В исследование включили пациентов с индексом Тиффно (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) менее 70%.

Испытуемые, соответствующие критериям включения/исключения, на фоне базисной терапии основного заболевания получили соответствующую протоколу схему вакцинации против пневмококковой инфекции. Вакцины вводили внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча. Объемы групп определяли количеством имеющихся вакцин. Пациентов распределяли подряд сначала в 1-ю, потом во 2, 3 и 4-ю группы соответственно.

Все больные получали базисную бронхолитическую и противовоспалительную терапию в соответствии с тяжестью заболевания. Пациенты из анализируемых 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, с наблюдением в течение 12 мес после вакцинации.

Для вакцинации использовали следующие препараты:

— «Пневмо-23» (серия J0186-5, годна до 04.2014) — пневмококковая ППВ («Санофи Пастер», Франция), содержит очищенные капсульные полисахариды *Streptococcus pneumoniae* 23 серотипов; 1 доза вакцины составляет 0,5 мл.

— «Превенар-13» (серия F96122, годна до 09.2014) — пневмококковая 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.

Клиническую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с ХОБЛ оценивали по следующим критериям:

1) число обострений ХОБЛ за год до вакцинации и в течение года после вакцинации;

2) количество курсов антимикробной химиотерапии (АМХТ) за год до вакцинации и в течение года после иммунизации;

3) число госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ за год до вакцинации и в течение года после иммунизации.

Определение показателей клинической эффективности вакцинации приведено нами ранее [4].

Для оценки эффективности формирования иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae* у 60 пациентов с ХОБЛ использовали CD45-тест [18]. Пациентов распределили на следующие группы: 15 пациентов, привитые вакциной ПКВ13; 15 получившие вакцину ППВ23; 15 испытуемых, сначала вакцинированных ППВ23, а через 12 мес — ПКВ13; 15 пациентов, сначала вакцинированных ПКВ13, а через 2 мес — ППВ23.

Контролем служили 15 невакцинированных пациентов с ХОБЛ.

У всех испытуемых с использованием CD45-теста определяли коэффициент сенсибилизации (КС) исходно, а также через 12 мес после вакцинации. Свидетельствующим о наличии клеток памяти является КС 0,2 и выше.

Для оценки факторов неспецифической защиты использовали ФИ гранулоцитов (%); фагоцитарный индекс моноцитов (%); показатель активности спонтанного НСТ-теста нейтрофилов (%); показатель активности индуцированного НСТ-теста нейтрофилов (%); процент НСТ-положительных лейкоцитов в спонтанном тесте.

ФИ определяли в лаборатории Инвитро по стандартной методике в рамках теста №192 («Иммунологическое обследование расширенное»). Функциональную активность нейтрофилов изучали с помощью НСТ-теста в спонтанном и индуцированном вариантах [19] в модификации М.Е. Вискмана и А.Н. Маянского.

Для оценки факторов противовирусной защиты использовали следующие иммунологические показатели: CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (абс.); CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (%); CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> (%).

Анализ динамики показателей факторов неспецифической и противовирусной защиты у пациентов с ХОБЛ проведен по результатам ведения 40 больных с данной нозологией; 20 наивных в отношении вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с ХОБЛ привиты вакциной ПКВ13, а 20 человек полу-

чили вакцину ППВ23. Иммунологические показатели (факторы неспецифической резистентности и противовирусной защиты) оценивали исходно, а также через 1, 2 и 6 нед после вакцинации. В более поздние сроки оценка не проводилась, так как позже изменения иммунологических показателей могут быть обусловлены другими причинами, отличными от вакцинации.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ StatPlus 2009 Professional 5.8.4 с использованием соответствующих методик [20].

## Результаты

**Формирование иммунологической памяти.** У пациентов с ХОБЛ из группы ПКВ13 исходно (до вакцинации) КС составлял 0,1 при инкубации крови с препаратами ПКВ13 и ППВ23, что свидетельствует об исходном отсутствии иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae*. Через 12 мес в данной группе КС составил 0,4 при инкубации крови с вакциной ПКВ13 ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным значением) и 0 при инкубации крови с вакциной ППВ23 ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствует о формировании иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae*, входящим в состав 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины, у пациентов с ХОБЛ при вакцинации с использованием ПКВ13.

В группе ППВ23 не выявлено статистически значимых изменений КС при инкубации с препаратами ППВ23 и ПКВ13, что свидетельствует о неспособности ППВ формировать иммунологическую память у пациентов с ХОБЛ.

В группе пациентов с ХОБЛ сначала вакцинированных ППВ23, а через 12 мес ПКВ13 через 1 год после введения последней дозы вакцины отмечалось статистически значимое повышение КС при инкубации крови с вакциной ПКВ13 (с 0,1 до 0,47;  $p < 0,001$ ) в отсутствие динамики КС при инкубации крови с полисахаридной вакциной.

Аналогичная ситуация наблюдалась в группе пациентов с ХОБЛ сначала вакцинированных ПКВ13, а через 2 мес ППВ23. Через 1 год после введения последней дозы вакцины отмечалось статистически значимое повышение КС при инкубации крови с вакциной ПКВ13 (с 0,1 до 0,74;  $p < 0,001$ ) в отсутствие динамики КС при инкубации крови с полисахаридной вакциной. Данная последовательность введения вакцин обеспечивала наибольший прирост КС у пациентов с ХОБЛ.

В контрольной группе (невакцинированные пациенты) не отмечалось статистически значимой динамики CD45RO.

Таким образом, вакцинация пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной конъюгированной вакцины приводит к формированию клеток иммунологической памяти, способных к длительному, возможно, пожизненному существованию. Данный эффект не наблюдается при введении ППВ23.

**Факторы неспецифической резистентности.** ФИ гранулоцитов исходно был снижен, составляя 68%. После вакцинации ПКВ13 у пациентов с ХОБЛ через 2 и 6 нед данный показатель статистически значимо повысился ( $p < 0,001$ ), войдя в границы референсных значений. Это может свидетельствовать об усилении активности факторов неспецифической защиты при однократной вакцинации ПКВ13 у больных ХОБЛ, имеющих исходно сниженную фагоцитарную активность гранулоцитов.

Аналогичная динамика наблюдалась в отношении ФИ моноцитов. К 6-й неделе после вакцинации наблюдалось статистически значимое повышение данного показателя с 72,1 до 77,2% ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, выявлено стойкое иммуномодулирующее влияние однократной вакцинации ПКВ13 у больных с ХОБЛ, направленное на повышение исходно сниженных активности спонтанного и индуцированного НСТ-теста (нейтрофилы) и процента НСТ-положительных лейкоцитов в спонтанном тесте. Выявленные изменения свидетельствуют о повышении зависимой от кислорода фагоцитарной активности лейкоцитов, обусловленной активацией НАДФ-оксидазы, на фоне вакцинации ПКВ13 у больных с ХОБЛ. Динамика факторов неспецифической резистентности у больных ХОБЛ при вакцинации против пневмококковой инфекции представлена в табл. 1 (ПКВ13) и табл. 2 (ППВ23).

Вакцинация ППВ23 у больных ХОБЛ не влияла на ФИ гранулоцитов, ФИ моноцитов, активность спонтанного и индуцированного НСТ-теста (нейтрофилы) и процента НСТ-положительных лейкоцитов в спонтанном тесте, что свидетельствует об отсутствии влияния ППВ на процессы неспецифической резистентности.

**Факторы противовирусной защиты.** У пациентов с ХОБЛ из группы вакцинированных ПКВ13 абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркер CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, статистически значимо увеличилось через 2 нед с 599 (409; 971) до 694 (446; 915) клеток·10<sup>6</sup>/л ( $p < 0,001$ ), через 6 нед данный показатель составлял 685 (455; 791) клеток·10<sup>6</sup>/л ( $p < 0,01$ ). Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении относительно-

**Таблица 1.** Динамика факторов неспецифической резистентности у пациентов с ХОБЛ при однократной вакцинации ПКВ13

Показатель	Исходно	1 нед	2 нед	6 нед
ФИ (гранулоциты), % [82–90]	68 (55; 74)	71 (67; 75)	84 (75; 89)***†	85 (78; 89)***†
ФИ (моноциты), % [75–85]	72,1 (70; 78)	74,1 (72; 82)	74,4 (73; 83)	77,2 (75; 90)*†
Активность спонтанного НСТ-теста (нейтрофилы), % при интенсивности 0,2 усл.ед. [7–14]	5 (2; 11)	8 (3; 15)	12 (9; 14)**†	14 (11; 19)**†
Активность индуцированного НСТ-теста (нейтрофилы), % при интенсивности >0,36 усл.ед. [>28]	11 (5; 14)	15 (8; 19)	22 (15; 30)***†	26 (20; 33)***†
Число НСТ-положительных лейкоцитов в спонтанном тесте, % [2–19]	7 (1; 14)	11 (4; 18)	15 (6; 17)**†	17 (9; 18)**†

*Примечание.* Здесь и в табл. 2–4: в столбце «Показатели» приведены референсные значения. Описание количественных признаков с распределением, отличным от нормального, представлено в виде медианы и межквартильного размаха. \* —  $p < 0,05$  (критерий знаков Вилкоксона); \*\* —  $p < 0,01$  (критерий знаков Вилкоксона); \*\*\* —  $p < 0,001$  (критерий знаков Вилкоксона).

**Таблица 2. Динамика факторов неспецифической резистентности у пациентов с ХОБЛ при однократной вакцинации ППВ23**

Показатель	Исходно	1 нед	2 нед	6 нед
ФИ (гранулоциты), % [82–90]	63 (50; 69)	65 (52; 67)	64 (49; 65)	67 (53; 70)
ФИ (моноциты), % [75–85]	74,8 (73; 80)	75,3 (75; 80)	76,3 (74; 81)	75,8 (70; 78)
Активность спонтанного НСТ-теста (нейтрофилы), % при интенсивности 0,2 усл.ед. [7–14]	6 (4; 12)	5 (3; 9)	8 (5; 13)	7 (3; 14)
Активность индуцированного НСТ-теста (нейтрофилы), % при интенсивности >0,36 усл.ед. [>28]	9 (7; 13)	11 (9; 16)	13 (10; 16)	12 (9; 14)
Число НСТ-положительных лейкоцитов в спонтанном тесте, % [2–19]	6 (4; 14)	9 (6; 17)	10 (7; 18)	9 (5; 18)

**Таблица 3. Динамика факторов противовирусной защиты у пациентов с ХОБЛ при однократной вакцинации ПКВ13**

Показатель	Исходно	1 нед	2 нед	6 нед
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>6</sup> /л [190–650]	599 (409; 971)	570 (446; 796)	694 (446; 915)**†	685 (455; 791)*†
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , % [12–30]	26,5 (22; 37)	25,5 (23; 28)	30,8 (21; 32)**†	30,2 (24; 35)*†
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , % [<10]	14,3 (5; 39)	15 (6; 42)	20,8 (9; 43)**†	20,3 (7; 43)**†

Примечание. \* —  $p < 0,01$  (критерий знаков Вилкоксона); \*\* —  $p < 0,001$  (критерий знаков Вилкоксона).

**Таблица 4. Динамика факторов противовирусной защиты у пациентов с ХОБЛ при однократной вакцинации ППВ23**

Показатель	Исходно	1 нед	2 нед	6 нед
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>6</sup> /л [190–650]	475 (470; 737)	504 (469; 795)	402 (334; 600)	443 (392; 649)
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , % [12–30]	27,5 (27; 34)	27 (26; 33)	30 (28; 34)	28 (27; 34)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , % [<10]	12,5 (6; 15)	13,5 (8; 17)	14 (7; 16)	13,5 (5; 16)

го числа цитотоксических Т-лимфоцитов. Через 2 и 6 нед после вакцинации в данной группе относительное количество клеток CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> было статистически значимо больше исходного — 26,5 (22; 37) % исходно, 30,8 (21; 32) % через 2 нед ( $p < 0,001$ ) и 30,2 (24; 35) % через 6 нед ( $p < 0,01$ ).

Данное повышение абсолютного и относительного числа CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клеток может свидетельствовать о том, что во временных точках «2 нед» и «6 нед»-сформировавшийся на фоне вакцинации, клон цитотоксических Т-лимфоцитов приступает к наиболее активному уничтожению инфицированных вирусом клеток, присутствующих в организме пациентов с ХОБЛ. По нашему мнению, это сопровождается повышением абсолютного и относительного количества клеток CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> и свидетельствует об активизации на фоне пневмококковой вакцинации конъюгированной вакциной клеточного звена иммунитета (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), обеспечивающего противовирусную защиту с участием молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (HLA-A, B, C).

Относительное число Т-клеток-киллеров, имеющих фенотип CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, через 2 и 6 нед после вакцинации было статистически значимо больше исходного — 14,3 (5; 39) % исходно, 20,8 (9; 43) % через 2 нед, 20,3 (7; 43) % через 6 нед ( $p < 0,001$ ). Обращает внимание, что данный параметр исходно повышен в группе пациентов с ХОБЛ, что свидетельствует об усилении их функционировании при данной патологии, возможно, на фоне сопутствующего инфицирования вирусами. Выявленная динамика свидетельствует об усилении противовирусной защиты, обеспечиваемой клетками CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>,

через 2 и 6 нед после введения пациентам с ХОБЛ вакцины ПКВ13. Динамика факторов противовирусной защиты у пациентов с ХОБЛ при однократной вакцинации ПКВ13 представлена в **табл. 3**.

У пациентов с ХОБЛ из группы вакцинированных ППВ23 не выявлено статистически значимых изменений всех анализируемых факторов противовирусной защиты во всех временных точках (**табл. 4**).

**Клинический эффект вакцинации.** В **табл. 5–7** приведены показатели клинического эффекта вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ.

## Обсуждение

Практикующий врач, как и пациент, в первую очередь обращает внимание на течение основного заболевания в поствакцинальном периоде. Однако не меньшую важность представляют иммунологические эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции, с учетом которых должен осуществляться выбор врачом вакцинного препарата и той или иной схемы вакцинации.

С целью научно-обоснованного подхода к выбору схемы вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с ХОБЛ в условиях наличия в настоящее время конъюгированной и полисахаридной пневмококковых вакцин, а также для помощи практикующим врачам, осуществляющим ведение больных с ХОБЛ, нами составлена **табл. 8**, отражающая статистически значимые преимущества анализируемых показателей. Если схема вакцинации сопровождалась статистически значимыми преимуще-

**Таблица 5. Число обострений заболевания (рассчитанные статистические показатели) у пациентов с ХОБЛ на протяжении 1 года до и после вакцинации против пневмококковой инфекции в исследуемых группах**

Показатель (формула)	До вакцинации				После вакцинации			
	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ППВ23/ПКВ13 (n=32)	ПКВ13/ППВ23 (n=25)	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ППВ23/ПКВ13 (n=32)	ПКВ13/ППВ23 (n=25)
Число обострений ХОБЛ в течение 12 мес	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0 (0; 1)**	0 (0; 0,5)**	2 (0; 4)*	0 (0; 1)**
Число пациентов с обострениями	29	22	29	24	10	6	21	7
УАР (АР при вакцинации – АР без вакцинации), 95% ДИ	ПКВ13 (n=32)		ППВ23 (n=23)		ППВ23/ПКВ13 (n=32)		ПКВ13/ППВ23 (n=25)	
	0,31 – 0,91 = – 0,6 = – 60% (от –1,74 до 0,54)		0,26 – 0,96 = – 0,7 = – 70% (от –2,74 до 1,34)		0,66 – 0,91 = – 0,25 = – 25% (от –1,47 до 0,97)		0,28 – 0,96 = – 0,68 = – 68% (от –2,64 до 1,28)	
УОР (разница АР/АР без вакцинации)	(91% – 31%)/91% = 0,66 = 66%		(96% – 26%)/96% = 0,73 = 73%		(91% – 66%)/91% = 0,27 = 27%		(96% – 28%)/96% = 0,71 = 71%	

*Примечание.* Здесь и в табл. 6–8: описание количественных признаков представлено в виде медианы и межквартильного размаха. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (точный критерий Фишера); \*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (точный критерий Фишера). АР – абсолютный риск; УАР – уменьшение абсолютного риска; УОР – уменьшение относительного риска.

**Таблица 6. Число курсов АМХТ (рассчитанные статистические показатели) у пациентов с ХОБЛ на протяжении 1 года до и после вакцинации против пневмококковой инфекции в исследуемых группах**

Показатель (формула)	До вакцинации				После вакцинации			
	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ППВ23/ПКВ13 (n=32)	ПКВ13/ППВ23 (n=25)	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ППВ23/ПКВ13 (n=32)	ПКВ13/ППВ23 (n=25)
Число курсов АМХТ в течение 12 мес	2 (1; 2)	2 (1; 2,5)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	1 (0; 2)*	0 (0; 0)***
Число пациентов, получавших АМХТ	26	21	27	23	7	5	18	6
УАР (АР при вакцинации – АР без вакцинации), 95% ДИ	ПКВ13 (n=32)		ППВ23 (n=23)		ППВ23/ПКВ13 (n=32)		ПКВ13/ППВ23 (n=25)	
	0,22 – 0,81 = – 0,59 = – 59% (от –1,34 до 0,16)		0,22 – 0,91 = – 0,69 = – 69% (от –2,02 до 0,64)		0,56 – 0,84 = – 0,28 = – 28% (от –1,17 до 0,61)		0,24 – 0,92 = – 0,68 = – 68% (от –2,05 до 0,69)	
УОР (разница АР/АР без вакцинации)	(81% – 22%)/81% = 0,73 = 73%		(91% – 22%)/91% = 0,76 = 76%		(84% – 56%)/84% = 0,33 = 33%		(92% – 24%)/92% = 0,74 = 74%	

ствами ее применения, то условно анализируемому параметру присваивался 1 балл.

Анализ краткосрочных данных (наблюдение в течение 1 года) показал, что наилучший эффект отмечается при моновакцинации больных ХОБЛ с использованием ПКВ13 (7 баллов). Схемы с последовательным использованием конъюгированной и ППВ (ППВ23/ПКВ13, ПКВ13/ППВ23) обладают меньшими преимуществами (6 баллов) у пациентов с ХОБЛ. Кроме того, схемы с последовательным использованием вакцин, с одной стороны, повышают стоимость вакцинации, а с другой, увеличивают риск возникновения нежелательных явлений.

Наше наблюдение имеет ряд ограничений. Во-первых, оно является одноцентровым. Кроме того, в исследовании не применялись метод ослепление и рандомизация. Мы не проводили расчета размера выборки, так как были ограничены в количестве имеющихся вакцинных препаратов. Однако, несмотря на имеющиеся ограничения, данное предварительное исследование является перспективным, поскольку позволило выявить важные для пациентов с ХОБЛ иммунологические изменения при применении вакцин. Насколько нам известно, наше исследование является первым, оценивающим влияние иммунизации с использованием вакцин с разным механизмом действия, у пациентов с ХОБЛ.

**Таблица 7. Число госпитализаций (рассчитанные статистические показатели) у пациентов с ХОБЛ на протяжении 1 года до и после вакцинации против пневмококковой инфекции в исследуемых группах**

Показатель (формула)	До вакцинации				После вакцинации			
	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ППВ23/ПКВ13 (n=32)	ПКВ13/ППВ23 (n=25)	ПКВ13 (n=32)	ППВ23 (n=23)	ППВ23/ПКВ13 (n=32)	ПКВ13/ППВ23 (n=25)
Число госпитализаций в течение 12 мес	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (0; 1,25)	1 (0; 1)	0 (0; 0)***	0 (0; 0)***	0 (0; 0)**	0 (0; 0)***
Число пациентов, имевших госпитализацию	19	13	17	16	3	2	7	4
УАР (АР при вакцинации – АР без вакцинации), 95% ДИ	ПКВ13 (n=32)		ППВ23 (n=23)		ППВ23/ПКВ13 (n=32)		ПКВ13/ППВ23 (n=25)	
	0,09 – 0,59 – 0,5 – 50% (от –0,94 до –0,06)*		0,09 – 0,56 – 0,47 – 47% (от –0,95 до 0,01)		0,22 – 0,53 – 0,31 – 31% (от –0,73; 0,11)		0,16 – 0,64 – 0,48 – 48% (от –1,03 до 0,07)	
УОР (разница АР/АР без вакцинации)	(59% – 9%)/59%=0,85=85%		(56% – 9%)/56%=0,84=84%		(53% – 22%)/53%=0,58=58%		(64% – 16%)/64%=0,75=75%	

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (точный критерий Фишера); \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (точный критерий Фишера).

**Таблица 8. Обобщенные данные статистически значимых преимуществ применения разных схем вакцинации у больных ХОБЛ**

Показатель	ПКВ13	ППВ23	ППВ23/ПКВ13	ПКВ13/ППВ23
Число обострений	+	+	+	+
УАР обострений				
Число курсов АМХТ	+	+	+	+
УАР приема АМХТ				
Число госпитализаций	+	+	+	+
УАР госпитализаций	+			
Иммунологическая память	+		+	+
Неспецифическая резистентность	+		+	+
Противовирусная защита	+		+	+
Общая оценка, баллы	7	3	6	6

### Заключение

Таким образом, при необходимости вакцинации больных ХОБЛ против пневмококковой инфекции следует отдавать предпочтение моновакцинации с использованием ПКВ13. Последовательное использование конъюгированной и ППВ у больных ХОБЛ по результатам краткосрочного наблюдения является избыточным и не прино-

сит дополнительной пользы. Однако в долгосрочной перспективе последовательное использование обеих вакцин, возможно, будет обладать дополнительными преимуществами. В настоящее время проводится анализ результатов исследования через 4 года после вакцинации (долгосрочное наблюдение).

**Конфликт интересов отсутствует.**

### ЛИТЕРАТУРА

1. Протасов А.Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции больных с хронической бронхолегочной патологией (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(2):60-65.
2. 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.
3. *Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей*. Под ред. Костинова М.П. М.: Арт студия «Созвездие»; 2013.

4. Протасов А.Д. Сравнительная оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при использовании 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин. *Российский аллергологический журнал*. 2014;4:12-17.
5. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Полищук В.Б. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Пульмонология*. 2014;4:57-63.
6. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е., Костинов М.П., Рыжов А.А. 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.
7. Kostinov MP, Protasov AD, Zhestkov AV, Pakhomov DV, Chebykina AV, Kostinova TA. Post-vaccination Immunity to Pneumococcal, Haemophilus Influenzae Type B Infection and Influenza in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J Vaccines Vaccin*. 2014;5:2. doi:10.4172/2157-7560.1000221.
8. Костинов М.П., Рыжов А.А., Магаршак О.О., Жирова С.Н., Протасов А.Д., Ерофеев Ю.В., Мигунова О.В., Толоконникова И.Н., Ливерко Е.В. Клинические аспекты эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у проживающих в Западно-Сибирском регионе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):28-34.
9. Костинов М.П., Жестков А.В., Протасов А.Д., Магаршак О.О., Костинова Т.А. Новые представления о терапевтическом действии комбинации вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекции и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). *Терапевтический архив*. 2015;87(3):17-22.
10. Fedson D, Guppy M. Pneumococcal vaccination of older adults: conjugate or polysaccharide? *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(6):1382-1384. doi:10.4161/hv.24692.
11. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A et al. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1078-1084. doi:10.1086/529197.
12. Paradiso PR. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin Infect Dis*. 2012;55(2):259-264. doi:10.1093/cid/cis359.
13. Перова А.Л., Рулева А.А. Вакцинация против пневмококковой инфекции. *Лечение и профилактика*. 2013;4(8):43-53.
14. Еникеев О.А. Особенности клеточного компонента системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней и легкой степени тяжести в стадии обострения. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2012;5-6:35-40.
15. Афлятунова С.Ф. Особенности иммунопатогенеза и клинико-иммунологической диагностики хронической обструктивной болезни легких: Дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2011. Доступна по: <http://medical-diss.com/docreader/350069/a#?page=1>. Ссылка активна на 13.02.2016.
16. Ганцева Х.Х., Азнабаева Л.Ф., Афлятунова С.Ф. Герпесвирусные инфекции при хронической обструктивной болезни легких. *Фундаментальные исследования*. 2011;1:49-55.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Доступно по: <http://pulmonology.ru/publications/guide.php>. Ссылка активна на 26.02.2016.
18. Патент РФ на изобретение №2544168 от 17.01.2014 «Способ формирования иммунологической памяти к антигенам Streptococcus pneumoniae у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких». Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Золотарев П.Н., Тезиков Ю.В. Изобретения. Полезные модели (Официальный бюллетень Росийского агентства по патентам и товарным знакам). 10.03.2015. №7. Доступна по: <http://www.findpatent.ru/patent/254/2544168.html>. Ссылка активна на 13.02.2016.
19. Park BH, Firkg SM, Smitwick EM. Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils. *Lancet*. 1968;292(7567):532-534. doi:10.1016/S0140-6736(68)92406-9.
20. Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов*. М.: Практическая медицина; 2011.

Поступила 11.01.2016