



# Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на повторные пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Г.А. Игнатова, В.Н. Антонов✉

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Внебольничная пневмония (ВБП) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются одними из основных причин смертности в мире и приводят к большим экономическим потерям для системы здравоохранения всех стран. В настоящее время регистрируется рост числа случаев повторных пневмоний, как в целом в популяции, так и, в частности, у пациентов с ХОБЛ. Одним из наиболее важных факторов риска развития пневмонии является предыдущий эпизод перенесенной ВБП. Потенциальными факторами риска рецидивирующей пневмонии являются сопутствующие заболевания, такие как сердечная недостаточность, ХОБЛ, сахарный диабет, неврологические расстройства, дисфункция глотания, иммунодефицитные состояния.

**Цель.** Провести ретроспективный анализ влияния вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13) и полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ23) на риск развития повторных пневмоний у больных ХОБЛ.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование всего включены 302 пациента мужского пола. При анализе данных учитывался факт развития пневмонии любой этиологии в течение 5-летнего срока наблюдения. За рецидивирование пневмоний принималось 2 и более эпизодов ВБП в год. Для вакцинопрофилактики использовались 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13 и 23-валентная полисахаридная вакцина Пневмо23. Рассчитан относительный риск развития события. Использовался доверительный интервал 95%.

**Результаты и заключение.** Ретроспективный анализ показал, что, во-первых, ВБП является достаточно частым осложнением течения ХОБЛ: исходно средний процент случаев ВБП составил 19,3%. Во-вторых, риск развития повторных эпизодов пневмонии остается достаточно высоким у невакцинированных пациентов и имеет тенденцию к увеличению в течение 5 лет: с 17 до 22%. В-третьих, применяемые пневмококковые вакцины по-разному влияют на риск рецидивирования пневмоний у пациентов с ХОБЛ, достоверное снижение числа повторных пневмоний наблюдается только при применении конъюгированной вакцины.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, повторные пневмонии, вакцинопрофилактика, конъюгированная пневмококковая вакцина

**Для цитирования:** Игнатова Г.А., Антонов В.Н. Влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами на повторные пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2022;94(11):1257–1261. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201932 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Impact of vaccination with pneumococcal vaccines on recurrent pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov✉

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## Abstract

**Background.** Community-acquired pneumonia (CAP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are among the main causes of mortality worldwide, and, in addition, they also lead to great economic losses for the health system of all countries. Currently, there is an increase in cases of recurrent pneumonia, both in the general population and, in particular, in patients with COPD. One of the most important risk factors for the development of pneumonia is the previous episode of CAP. Potential risk factors for recurrent pneumonia are concomitant diseases such as heart failure, COPD, diabetes mellitus, neurological disorders, swallowing dysfunction, immune deficiency.

**Aim.** To conduct a retrospective analysis of the effect of vaccine prophylaxis with conjugated pneumococcal vaccine (PCV13) and polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) on the risk of recurrent pneumonia in patients with COPD.

**Materials and methods.** A total of 302 male patients were included in the retrospective study. When analyzing the data, the fact of the development of pneumonia of any etiology during the 5th observation period was taken into account. For the recurrence of pneumonia, more than two episodes of CAP were taken during the year. 13-valent conjugated pneumococcal vaccine Prevenar-13 and 23-valent polysaccharide vaccine Pneumo23 were used for vaccine prophylaxis. The relative risk of the event was calculated. A 95% confidence interval was used.

**Results and conclusion.** A retrospective analysis showed that, firstly, CAP is a fairly frequent complication of COPD: initially, the average percentage of cases of CAP was 19.3%. Secondly, the risk of developing repeated episodes of pneumonia remains quite high in unvaccinated patients and tends to increase within 5 years: from 17 to 22%. Thirdly, the pneumococcal vaccines used have different effects on the risk of recurrent pneumonia in patients with COPD, a significant decrease in the number of recurrent pneumonia is observed only with the use of conjugated vaccines.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, recurrent pneumonia, vaccinoprohylaxis, conjugated pneumococcal vaccine

**For citation:** Ignatova GL, Antonov VN. Impact of vaccination with pneumococcal vaccines on recurrent pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1257–1261. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201932

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Антонов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

✉ Vladimir N. Antonov. E-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Galina L. Ignatova. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Внебольничная пневмония (ВБП) является одной из основных причин смертности во всем мире и приводит к большому экономическому потере для системы здравоохранения всех стран [1]. Некоторые группы населения более восприимчивы к развитию ВБП, в первую очередь это пожилые люди и пациенты с хроническими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех случаев смерти [3]. В поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD) и включавшем 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3% [4]. Распространенность ХОБЛ II стадии и выше, по данным глобального исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease), среди лиц старше 40 лет составила 10,1%; в том числе для мужчин – 11,8% и для женщин – 8,5% [3].

Клиническое течение ХОБЛ перемежается эпизодами симптоматического ухудшения, называемыми обострениями. ВБП и обострения иногда трудно отличить клинически, в настоящее время не существует четкого консенсуса относительно того, представляют ли они отдельные события или на самом деле являются взаимосвязанными. Клинические исследования показывают, что пациенты с ХОБЛ, госпитализированные с ВБП, имеют более тяжелые симптомы и длительное пребывание в стационаре, в том числе в отделениях интенсивной терапии [5]. Таким образом, проблема ВБП, связанная с ХОБЛ, особенно актуальна, учитывая клинические и экономические аспекты.

Следующей проблемой является увеличение случаев повторных пневмоний, как в целом в популяции, так и, в частности, у пациентов с ХОБЛ. Одним из наиболее важных факторов риска развития пневмонии является предыдущий эпизод перенесенной ВБП [6]. Современных актуальных клинических исследований и публикаций о показателях распространенности и факторах риска эпизодов рецидивирующей пневмонии крайне недостаточно. Сообщалось, что частота рецидивирующей пневмонии в этих исследованиях колеблется от 3,5% в течение 11 лет до 9,4% в течение 3 лет и до 20% рецидива в течение длительного периода наблюдения [7]. Что касается потенциальных факторов риска рецидивирующей пневмонии, основное внимание уделяется сопутствующим заболеваниям, таким как сердечная недостаточность, ХОБЛ, сахарный диабет, неврологические расстройства, дисфункция глотания, иммунный дефицит [6]. Другие исследования выявили

некоторые факторы образа жизни (т.е. хронический алкоголизм, курение), нарушение функционального статуса и прием некоторых лекарств (седативные препараты, ингаляционные или пероральные кортикостероиды) в качестве факторов риска рецидива [8]. Совершенно не изучены протективные факторы, в частности применение вакцинопрофилактики пневмококковыми вакцинами. Наиболее масштабным стало исследование T. Dang и соавт. в 2014 г., которое включало 2709 пациентов, госпитализированных с диагнозом ВБП, период наблюдения за ними составил 5 лет [9]. В выводах авторов указано, что 9% госпитализированных пациентов, переживших эпизод ВБП, будут иметь повторяющийся эпизод в течение следующих 5 лет, а те, у кого есть какие-либо нарушения в функциональном респираторном статусе, по-видимому, подвергаются особенно повышенному риску. Рецидивирующая пневмония достаточно распространена и требует больше внимания в использовании профилактических стратегий после выписки, в частности применения современных пневмококковых вакцин. Пациенты с коморбидным фоном, признаками иммунодефицита требуют более внимательного клинического наблюдения в долгосрочной перспективе [9].

**Цель исследования** – провести ретроспективный анализ влияния вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13) и полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ23) на риск развития повторных пневмоний у больных ХОБЛ.

### Материалы и методы

В ретроспективное исследование всего включены 302 пациента мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в ГБУЗ ОКБ №3 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2017 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD-2011 [1]. Средний возраст исследуемых групп составил 63,62 (57,12; 70,11) года, структура пациентов представлена в **табл. 1**.

При анализе данных учитывался факт развития пневмонии любой этиологии в течение 5-летнего срока наблюдения. За рецидивирование пневмоний принималось более 2 эпизодов ВБП в течение года [6].

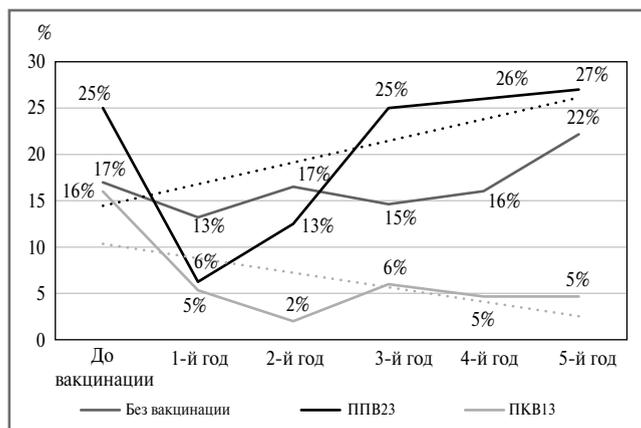
Для вакцинопрофилактики использовались 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13 и 23-валентная полисахаридная вакцина Пневмо23.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты разделены на 3 группы наблюдения. Первую группу ( $n=123$ ) составили больные, вакцинированные ПКВ13. Во 2-ю вошли пациенты с ХОБЛ, наблюдавшиеся в пульмонологическом центре г. Челябинска, но по различным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами.

**Таблица 1. Возрастной состав пациентов**

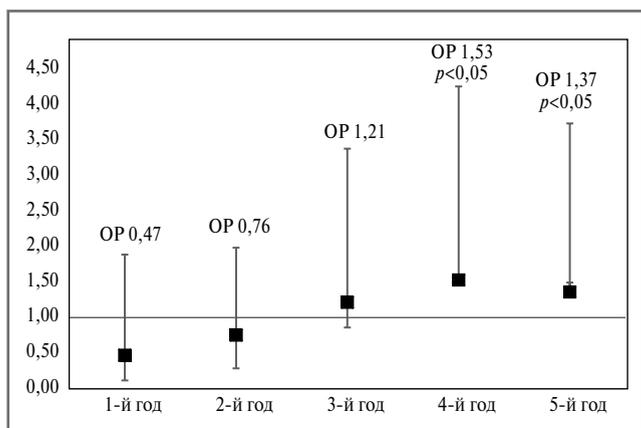
**Table 1. Patient age structure**

Степень тяжести	Риск	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		<i>n</i>	возраст	<i>n</i>	возраст	<i>n</i>	возраст
GOLD 1	A	3	62,34 (59,23; 65,45)	4	63,24 (59,10; 67,38)	0	
GOLD 2	B	19	64,31 (59,97; 68,65)	19	65,13 (60,19; 70,07)	6	61,35 (56,23; 66,47)
GOLD 3	C	56	64,51 (60,01; 69,01)	67	65,66 (61,38; 69,94)	10	62,24 (57,05; 67,43)
GOLD 4	D	45	63,11 (58,76; 67,46)	57	65,69 (60,97; 70,41)	16	62,12 (56,56; 67,68)
Итого		123	64,12 (59,23; 69,01)	147	64,75 (59,10; 70,41)	32	61,96 (56,23; 67,68)



**Рис. 1.** Динамика случаев развития повторных ВБП в течение 5 лет наблюдения после проведенной вакцинации у пациентов с ХОБЛ.

**Fig. 1.** The development of repeated out-of-hospital pneumonia during 5 years of observation after vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease.



**Рис. 2.** ОР развития пневмоний у пациентов, вакцинированных ППВ23, против непривитых.

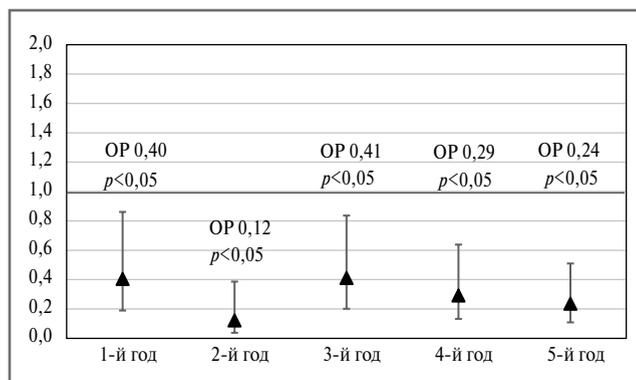
**Fig. 2.** Relative risk of developing pneumonia in patients vaccinated with polysaccharide pneumococcal vaccine against undeveloped ones.

Группа наблюдения составила 147 больных. Третью группу составили 32 пациента, вакцинированных ППВ23 (рис. 1).

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica для WINDOWS 13. Использовался *t*-test, с неравными дисперсиями, 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К. Пирсона. Рассчитан относительный риск (ОР) развития события. Использовался доверительный интервал 95%.

### Результаты

Как видно из представленного материала, во всех 3 группах преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений. Группы сопоставимы по возрастному составу и структуре степени тяжести. Анализ лекарственной терапии показал, что в исследуемых группах всем пациентам назначена бронходилатационная терапия согласно Федеральным клиническим рекомендациям. В 10% случаев больные принимали тройную комбинацию, включающую ингаляционные кортикостероиды.



**Рис. 3.** ОР развития пневмоний у пациентов, вакцинированных ПКВ13, против непривитых.

**Fig. 3.** Relative risk of developing pneumonia in patients vaccinated with pneumococcal vaccine against the undeveloped.

В группе невакцинированных пациентов статистически значимой динамики случаев развития пневмоний не выявлено. В первый год наблюдения снижение с 17 до 13% можно объяснить коррекцией базисной терапии. В дальнейшем отмечается отсутствие положительной динамики и рост до 22% через 5 лет. Кроме того, при анализе количества случаев повторных пневмоний внутри группы также не отмечено статистической разницы: 17% пациентов имели до 2 эпизодов в начале наблюдения и 19% через 5 лет; у 13% больных зарегистрировано 3 случая ВБП при исходном анализе и 15% – в течение периода наблюдения.

В группе вакцинированных полисахаридной 23-валентной вакциной отмечалась статистически значимая динамика снижения случаев развития пневмонии только в 1-й год после вакцинации с 25 до 6%. Начиная уже со 2-го года наблюдения регистрировалось увеличение случаев ВБП до 13%, что в 2,2 раза выше результатов 1-го года динамического наблюдения. На 3-м году отмечается возвращение уровня заболеваемости пневмониями к исходным значениям и рост до 26 и 27% к 4 и 5-му годам наблюдения соответственно. Таким образом, начиная с 3-го года отчетливо прослеживается практически полная утрата клинической эффективности ППВ23. При анализе числа случаев повторных пневмоний внутри группы отмечается увеличение 2 эпизодов ВБП с 13 до 22%, а 3 случаев в год – с 6 до 19%. Данный факт требует дальнейшего изучения и обсуждения. В данном исследовании это возможно объяснить малой численностью группы в 32 пациента.

В группе вакцинированных ПКВ13 наблюдаются статистически значимое снижение заболеваемости ВБП с 16 до 5% в 1-й год после вакцинации и дальнейшее плато на уровне 5% в течение всего 5-летнего периода наблюдения. Кроме того, подобная же тенденция зарегистрирована и при анализе числа повторных пневмоний внутри группы: снижение числа 2 эпизодов в год с 5 до 0–1% на протяжении 5 лет, при отсутствии регистрации 3 и более эпизодов пневмоний.

В исследовании проведен анализ ОР развития ВБП у непривитых пациентов по сравнению с использованием любой пневмококковой вакцины, а также данный показатель между группами пациентов, использовавших вакцинацию либо ППВ23, либо ПКВ13 (рис. 2, 3).

Исходя из полученных данных анализа, начиная с 3-го года наблюдения риск развития ВБП у пациентов, перенесших вакцинацию ППВ23, начинает превышать таковой у

непривитых пациентов, что по логике требует повторной вакцинации или включения других схем, в частности добавление в план вакцинации ПКВ13.

Предыдущей тенденции не наблюдается при использовании в качестве инициальной вакцины ПКВ13. В данном случае отчетливо констатируется снижение риска развития пневмонии у пациентов после применения ПКВ13 на протяжении всего срока наблюдения.

Подобные показатели видны и при сравнении ПКВ13 и ППВ23: статистически незначимые различия в 1-й год наблюдения (ОР 0,64), значительное, статистически значимое снижение риска начиная со 2-го года (ОР 0,16) и поддержание стабильно низкого риска до 5-го года наблюдения (рис. 4).

### Обсуждение

Ретроспективный анализ показал, что, во-первых, ВБП являются достаточно частым осложнением течения ХОБЛ: исходно средний показатель заболеваемости ВБП составил 19,3%. Во-вторых, риск развития повторных эпизодов пневмонии остается достаточно высоким у невакцинированных пациентов и имеет тенденцию к увеличению в течение 5 лет: с 17 до 22%. В-третьих, применяемые пневмококковые вакцины по-разному влияют на риск рецидивирования пневмоний у пациентов с ХОБЛ, достоверное снижение числа повторных пневмоний наблюдается только при применении конъюгированных вакцин.

Применение ППВ23 достоверно снижает риск развития ВБП только в 1-й год после вакцинации, а далее ее клинические эффекты нивелируются. Данный факт позволяет сделать вывод, что использование моновакцинации ППВ23 целесообразно только для решения краткосрочных задач, но абсолютно неприемлемо для достижения долгосрочного эффекта. Кроме того, проведенный анализ показал, что данная вакцина не влияет и на число повторных пневмоний в 5-летнем горизонте в отличие от применения конъюгированной пневмококковой вакцины, которая статистически достоверно избавляет от риска развития 2–3 и более эпизодов в течение всего периода наблюдения за пациентами.

Отсутствие вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции или неправильно выбранная стратегия вакцинации являются независимым фактором риска для рецидивирующей ВБП.

### Заключение

Исходя из методических рекомендаций «Иммунизация взрослых» 2020 г., под редакцией О.М. Драпкиной, вакцинация против пневмококковой инфекции является приоритетной стратегией Всемирной организации здравоохранения и Правительства РФ. Согласно «Плану мероприятий

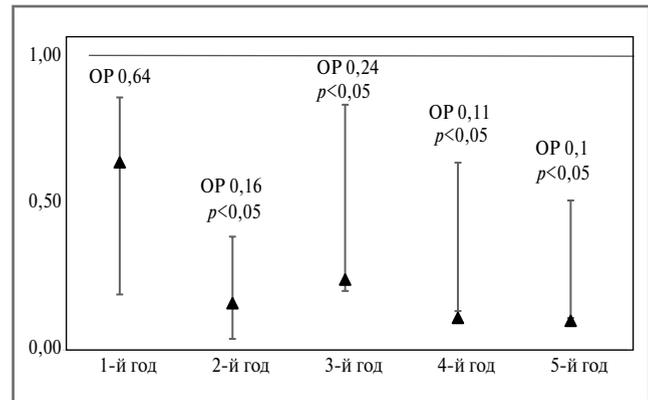


Рис. 4. ОР развития пневмоний у пациентов, вакцинированных ПКВ13 против ППВ23.

Fig. 4. Relative risk of pneumonia in patients vaccinated with pneumococcal vaccine against patients vaccinated with polysaccharide pneumococcal vaccine.

по сокращению смертности от болезней органов дыхания», принятому в 2015 г., процент лиц, вакцинированных против пневмококковой инфекции из групп риска, должен составлять не менее 10% взрослого населения. Приоритетом в вакцинопрофилактике является использование конъюгированных пневмококковых вакцин [10, 11].

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

ВБП – внебольничная пневмония

ОР – относительный риск

ПКВ13 – конъюгированная пневмококковая вакцина

ППВ23 – полисахаридная пневмококковая вакцина

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams NP, Coombs NA, Johnson MJ, et al. Seasonality, risk factors and burden of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database study using linked health care records. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:313-22. DOI:10.2147/COPD.S121389
- Millett ER, Quint JK, Smeeth L, et al. Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: a population-based study. *PLoS One.* 2013;8(9):e75131. DOI:10.1371/journal.pone.0075131

3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021 г. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2). Ссылка активна на 29.09.2022 [Khronicheskaja obstruktivnaia bolezn' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, 2021 g. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2). Accessed: 29.09.2022 (in Russian)].
4. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;12:963-74. DOI:10.2147/copd.s67283
5. Niu Y, Xing Y, Li J, et al. Effect of Community-Acquired Pneumonia on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD. *J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;18(4):417-24. DOI:10.1080/15412555.2021.1950664
6. Garcia-Vidal C, Carratalà J, Fernández-Sabé N, et al. Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(11):1033-8. DOI:10.1111/j.1469-0691.2009.02918.x
7. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:329-34. DOI:10.1097/md.0b013e318190f444
8. Ekdahl K, Braconier JH, Roloff J. Recurrent Pneumonia: A Review of 90 Adult Patients. *Scand J Infect Dis*. 1992;24(1):71-6. DOI:10.3109/00365549209048403
9. Dang TT, Eurich DT, Weir DL, et al. Rates and Risk Factors for Recurrent Pneumonia in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Population-Based Prospective Cohort Study With 5 Years of Follow-up. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):74-80. DOI:10.1093/cid/ciu247
10. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19-34 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Pulmonologiya*. 2019;29(1):19-34 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
11. Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П., и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020 [Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, et al. Immunizatsiia vzroslykh. Metodicheskie rekomendatsii. M.: FSBI "NMIC TPM" of the Ministry of Health of Russia, 2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.09.2022



OMNIDOCTOR.RU