© Коллектив авторов, 2014

Клинические аспекты эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у проживающих в Западно-Сибирском регионе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

М.П. КОСТИНОВ[1], А.А. РЫЖОВ[1], О.О. МАГАРШАК[1], С.Н. ЖИРОВА[1], А.Д. ПРОТАСОВ[1], Ю.В. ЕРОФЕЕВ[2], О.В. МИГУНОВА[2], И.Н. ТОЛОКОННИКОВА[3] , Е.В. ЛИВЕРКО[4]

[1]НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва; [2]Министерство здравоохранения Омской области; [3]Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области; [4]городская поликлиника №12, Тюмень

The clinical aspects of efficiency of the prevention of pneumococcal infection with vaccines in chronic obstructive pulmonary disease patients living in the West Siberian Region

M.P. KOSTINOV[1], A.A. RYZHOV[1], O.O. MAGARSHAK[1], S.N. ZHIROVA[1], A.D. PROTASOV[1], YU.V. EROFEEV[2], O.V. MIGUNOVA[2], I.N. TOLOKONNIKOVA[3], E.V. LIVERKO[4]

[1]I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; [2]Ministry of Health of the Omsk Region; [3]Clinical Medical Surgical Center, Ministry of Health of the Omsk Region; [4]City Polyclinic Twelve, Tyumen

Резюме

Цель исследования. Оценка влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на клинические аспекты течения основного заболевания у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. В исследование, проводимое в Западно-Сибирском регионе (Омск и Тюмень), включили 200 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 30 до 55 лет, из которых по 50 пациентов в каждом городе были вакцинированы Пневмо-23, а по 50 непривитых составили группу сравнения. Проводили клинический осмотр, анкетирование и сбор анамнеза в течение года до начала и после завершения вакцинации. Сравнивали динамику количества обострений ХОБЛ, числа госпитализаций, дней нетрудоспособности в группах пациентов, вакцинированных Пневмо-23, и больных, не получавших вакцину.

Результаты. У вакцинированных Пневмо-23 больных ХОБЛ число обострений, госпитализаций и дней нетрудоспособности в течение года с момента начала исследования было меньше, чем в группе пациентов, не получавших вакцину, с более выраженным эффектом у жителей Омска, что отражалось на клиническом состоянии привитых.

Заключение. Включение вакцинации против пневмококковой инфекции наравне с противорецидивной, стандартной терапией может служить одним из инструментов, приводящих к облегчению тяжести течения ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, вакцина Пневмо-23, клиническая эффективность.

Aim. To evaluate the impact of vaccination against pneumococcal infection on the clinical aspects of the underlying disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Subjects and methods. The study conducted in the West Siberian Region (Omsk and Tyumen) enrolled 200 COPD patients aged 30 to 55 years, of whom 50 people in each city were vaccinated with Pneumo 23, as well as 50 unvaccinated persons in each city formed a comparison group. Physical examination, questionnaire survey, and medical history data collection were made during a year before vaccination and after it. Changes in the number of COPD exacerbations, hospital admissions, and disability days were compared in the groups of Pneumo 23-vaccinated and unvaccinated patients.

Results. In Pneumo 23-vaccinated patients with COPD, the number of its exacerbations, hospital admissions, and disability days within a year of starting the study were fewer than in the unvaccinated patients, with the more effect being seen in the Omsk dwellers, which had a beneficial effect on the clinical state of the vaccinated.

Conclusion. Incorporation of pneumococcal vaccine along with antirecurrent, standard therapy may serve as one of the tools to alleviate COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, Pneumo 23 vaccine, clinical efficacy.

АР — абсолютный риск
ОР — относительный риск
$ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ — отношение шансов
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание органов дыхания, широко распространенное во всем мире и в большинстве случаев обусловленное загрязнением окружающей среды, табакокурением и частыми респираторными заболеваниями [1, 2]. В соответствии с прогнозом экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 г. ХОБЛ станет пятой среди ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. В России, по официальным данным, ХОБЛ занимает 4—5-е место среди всех причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, травм [3, 4]. Особенностью ХОБЛ является неуклонно прогрессирующее и инвалидизирующее течение, в основном обусловленное бактериальными и/или вирусными инфекциями. Наибо-

лее частой причиной обострения заболевания служат *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [5]. Значительный эффект вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов данной категории оценен в документах ВОЗ и многочисленных публикациях. Тем не менее отсутствие доступной информации по проблеме вакцинопрофилактики *S. pneumoniae*, в том числе в отдельно взятом регионе, ставит под сомнение общепринятую стратегию по снижению роли респираторных инфекций как причины обострения ХОБЛ.

Ограниченные ресурсы здравоохранения, постоянно растущий ассортимент зарегистрированных препаратов, их возрастающая стоимость затрудняют лечение, при этом не внедряются самые эффективные методы вакцинопрофилактики [6]. Так, расходы на одного больного ХОБЛ в 3 раза выше, чем на больного бронхиальной астмой, и составляют 1522 доллара США в год [7]. В США общие экономические расходы на ХОБЛ в структуре легочных заболеваний занимают 2-е место после рака легких и 1-е место по прямым затратам, превышая прямые расходы на бронхиальную астму в 1,9 раза [7]. Прямые медицинские расходы при ХОБЛ свидетельствуют о том, что более 80% материальных средств идет на стационарную помощь больным и менее 20% — на амбулаторную [8]. С учетом того что одним из наиболее эффективных способов профилактики обострений ХОБЛ является вакцинация против бактериальных инфекций, целью данного исследования стала оценка ее влияния на клинические аспекты течения основного заболевания.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 200 пациентов с ХОБЛ в возрасте 30—55 лет, проживающих в Западно-Сибирском регионе (100 пациентов в Омске и 100 в Тюмени). Заболевание у участников исследования (степень тяжести, клинические особенности, степень функциональных расстройств системы дыхания) диагностировали в соответствии с Глобальной инициативой по ХОБЛ (GOLD, 2011). У всех испытуемых проводили тщательный сбор анамнеза (выявление факторов риска развития ХОБЛ, жалобы на кашель, выделение мокроты, одышку разной степени выраженности, усиливающуюся при физической нагрузке). Для верификации диагноза ХОБЛ всем испытуемым проведены исследование функции внешнего дыхания и проба с бронхолитиком (400 мкг сальбутамола) по стандартной методике. В исследование включены только пациенты, имеющие прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) в тесте с бронхолитиком менее 12% (или менее 200 мл), при этом индекс Тиффно ($ОФВ_1$/форсированная жизненная емкость легких — ФЖЕЛ) должен быть менее 70%.

В работе использовались следующие критерии включения: возраст от 30 до 55 лет, диагноз ХОБЛ легкой, среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести, наличие подписанного информированного согласия пациента. Критериями исключения являлись возраст моложе 30 и старше 55 лет, вакцинация против пневмококковой инфекции в предшествующие 3 года, острые инфекционные заболевания, в том числе 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 предшествующей вакцинации, беременность, аутоиммунные заболевания.

Возраст испытуемых был ограничен в соответствии с протоколом исследования. Помимо изучения клинических аспектов эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в данном исследовании изучали иммунологический эффект вакцинации. Ввиду того что у более пожилых пациентов иммунологический эффект на введение вакцины хуже, чем в когорте более молодых испытуемых, мы ограничили возраст участников исследования 55 годами, хотя, безусловно, ХОБЛ чаще является проблемой пожилых.

Наблюдение за пациентами проводилось терапевтами, пульмонологами, аллергологами-иммунологами в амбулаторных условиях, а при необходимости — в стационаре. В качестве критериев обострения ХОБЛ использовали классические критерии N. Anthonisen и соавт.: появление или усиление имеющейся у больного одышки, увеличение объема отделяемой мокроты, изменение характера мокроты со слизистой на слизисто-гнойную или гнойную. Наличие всех трех указанных критериев характеризует 1-й тип, двух из них — 2-й тип, одного — 3-й тип обострения ХОБЛ. При необходимости в случае обострения ХОБЛ по решению врача больные подлежали госпитализации в отделение пульмонологии.

После купирования обострения по 50 человек из каждого города получили препарат Пневмо-23, а по 50 невакцинированных пациентов с той же патологией составили группу сравнения. Пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, рандомизировали на группы с использованием метода последовательных номеров. Исследование проводили в соответствии с этическими нормами и рекомендациями ВОЗ и Министерства здравоохранения РФ согласно протоколу, утвержденному ученым советом ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» РАМН и согласованному с Министерством здравоохранения Омской области и Департаментом здравоохранения администрации Тюменской области.

В Омске наблюдали 50 привитых против пневмококковой инфекции пациентов ($ОФВ_1$ 64,7%, ФЖЕЛ 67,5%) и 50 непривитых больных ХОБЛ ($ОФВ_1$ 65,4%; ФЖЕЛ 67%), а в Тюмени — 50 привитых ($ОФВ_1$ 62,4%; ФЖЕЛ 65,2%) и 50 пациентов без иммунизации ($ОФВ_1$ 64,2%; ФЖЕЛ 66,9%). Все больные получали базисную бронхолитическую и противовоспалительную терапию в соответствии с тяжестью заболевания.

Вакцинацию проводили амбулаторно в период ремиссии основного заболевания, с наблюдением в течение 12 мес после вак-

Сведения об авторах:

Костинов Михаил Петрович — д.м.н., проф., зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Рыжов Алексей Анатольевич — к.м.н., с.н.с. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Магаршак Ольга Олеговна — к.м.н., с.н.с. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Жирова Светлана Николаевна — к.м.н., в.н.с. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Ерофеев Юрий Владимирович — д.м.н., проф., Министерство здравоохранения Омской области; e-mail: minzdrav@minzdrav.omskportal.ru

Мигунова Ольга Валерьевна — к.м.н., нач. отд. профилактики заболеваний и санитарно-эпидемиологического благополучия человека Министерства здравоохранения Омской области

Толоконникова Ирина Николаевна — доверенный врач Клинического медико-хирургического центра; e-mail: info@clinica-omsk.ru

Ливерко Елена Владимировна — зав. отд-нием узких специалистов городской поликлиники №12; e-mail: poliklinika12@yandex.ru

Контактная информация:

Протасов Андрей Дмитриевич — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; 105064 Москва; Малый Казенный пер., д. 5а; тел./факс: +7(495)917-4149; e-mail: vaccine@bk.ru

цинации и сбором данных из медицинской документации о заболеваемости за 12 мес до вакцинации.

Пневмо-23 — полисахаридная поливалентная пневмококковая вакцина производства компании «Санофи Пастер» (Франция) вводилась однократно по 0,5 мл внутримышечно после подписания больным информированного согласия [9].

Критериями оценки эффективности вакцинации являлись число эпизодов обострения ХОБЛ, число госпитализаций, число дней нетрудоспособности у вакцинированных Пневмо-23 и непривитых пациентов в течение 12 мес до и после вакцинации.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statsoft «Statistica 8». В соответствии с принципами доказательной медицины оценивали клинические результаты вмешательства (вакцинации) путем сравнения частот бинарного признака (есть обострение — нет обострения) в двух несвязанных группах (вакцинированные — не вакцинированные). С этой целью строили таблицы сопряженности 2×2 и проводили проверку нулевой гипотезы об отсутствии различий по критерию χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. При $p<0,05$ принимали альтернативную гипотезу о существовании различий между группами по частоте изучаемого признака и рассчитывали абсолютный риск (АР, относительная частота изучаемого события в определенной группе), изменение АР (разность относительных частот событий в двух группах, «терапевтическая польза»), относительный риск (ОР, отношение АР в двух группах), снижение/повышение ОР (отношение «терапевтической эффективности» к частоте исходов в группе контроля), отношение шансов (ОШ, отношение шансов события в одной группе к шансам того же события в другой группе) [10, 11].

Результаты

Оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции больных ХОБЛ, проживающих в Омске и Тюмени, отражена в **табл. 1, 2**. Число обострений ХОБЛ за 1 год до начала исследования в группе вакцинированных в Омске составляло 192, что выше, чем в группе не получивших вакцину — 101. Спустя год после вакцинации число обострений уменьшилось в 13,7 раза, против 2,9 раза среди непривитых пациентов с ХОБЛ ($p=0,0009$). Это способствовало значительному уменьшению числа случаев ($p=0,0004$) госпитализации в поствакцинальном периоде, тогда как у непривитых 1 (2%) пациент лечился в стационаре. Наблюдение в течение года после вакцинации выявило достижение длительной ремиссии у 72% больных против 38% у не получавших вакцину ($p=0,0006$). Эффект вакцинации не зависел от пола больных ХОБЛ.

Вакцинация пациентов с ХОБЛ в Тюмени также сопровождалась уменьшением в 2,5 раза числа эпизодов обострения основного заболевания, хотя достоверных различий с группой непривитых не выявлено **(см. табл. 2)**. Тем не менее число госпитализаций уменьшилось с 10 до 2%, тогда как в группе сравнения до и после наблюдения оно регистрировалось в 4% случаев ($p>0,05$). Существенный эффект вакцинации против пневмококковой инфекции в Тюмени отмечен в уменьшении числа дней нетрудоспособности в 2,1 раза против их увеличения в 1,6 раза у непривитых больных ХОБЛ.

Распределение пациентов в зависимости от пола показало, что в Тюмени у вакцинированных больных ХОБЛ как у мужчин, так и у женщин уменьшилось количество эпизодов обострения заболевания в 2,2 и 2,4 раза соответственно без достоверных различий с группами сравнения. В то же время вакцинация против пневмококковой инфекции дала более ощутимый эффект в снижении числа дней нетрудоспособности у мужчин (70,1%), чем у женщин (44%). Несмотря на половое различие по клиническому эффекту от вакцинации против пневмококковой инфекции, в общей когорте привитых отмечено достоверное уменьшение числа дней нетрудоспособности, тогда как у непривитых, напротив, выявлено их увеличение **(см. табл. 2)**. Оценка других параметров клинического эффек-

Таблица 1. **Предварительная оценка эффекта вакцинации препаратом Пневмо-23 пациентов с ХОБЛ в Омске**

Параметр	Пациенты					
	все		мужчины		женщины	
	привитые	непривитые	привитые	непривитые	привитые	непривитые
Число больных	50	50	20	11	30	39
Эпизоды обострения:						
до	192	101	73	15	119	86
после	14	35	5	5	9	30
разница	↓ 92,7% (13,7 раза)	↓65,3% (2,9 раза)	↓ 93,2% (14,6 раза)	↓ 66,6% (3 раза)	↓ 92,4% (13,2 раза)	↓ 65,1% (2,9 раза)
	$p=0,0009$		$p=0,0016$		$p=0,0012$	
Число госпитализированных:						
до	11 (22%)	4 (8%)	8 (40%)	—	3 (10%)	4 (10,3%)
после	—	1 (2%)	—	—	—	1 (2,6%)
разница	$\chi^2=12,36$; $p=0,0004$; $p^*=0,0005$	$\chi^2=1,89$; $p=0,1687$; $p^*=0,3622$	$\chi^2=10,00$; $p=0,0016$; $p^*=0,0033$	—	$\chi^2=3,16$; $p=0,0756$; $p^*=0,2373$	$\chi^2=1,92$; $p=0,1656$; $p^*=0,3584$
Дни нетрудоспособности:						
до	1073	276	572	7	501	269
после	35	307	22	24	13	283
разница	↓ 96,7% (30,7 раза)	↑ 11,2% (1,1 раза)	↓ 96,15% (22 раза)	↑ 242,9% (3,4 раза)	↓ 97,4% (38,5 раза)	↑5,2% (1,1 раза)
	$p=0,0000$		$p=0,0000$		$p=0,0000$	
Число больных без обострений	36 (72%)	19 (38%)	15 (75%)	6 (54,5%)	21 (70%)	13 (33,3%)
	$\chi^2=11,68$; $p=0,0006$; $p^*=0,0012$		$\chi^2=1,36$; $p=0,2438$; $p^*=0,2212$		$\chi^2=9,1$; $p=0,0025$; $p^*=0,0036$	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — для двустороннего точного критерия Фишера.

Таблица 2. **Предварительная оценка эффекта вакцинации препаратом Пневмо-23 у больных ХОБЛ в Тюмени**

Параметр	Пациенты					
	все		мужчины		женщины	
	привитые	непривитые	привитые	непривитые	привитые	непривитые
Число больных	50	50	21	20	29	30
Эпизоды обострения:						
до	109	106	46	41	63	65
после	44	52	21	14	26	38
разница	↓ 59,6% (2,5 раза)	↓ 50,9% (2 раза)	↓ 54,3% (2,2 раза)	↓ 65,9% (2,9 раза)	↓ 58,7% (2,4 раза)	↓ 41,5% (1,7 раз)
	p=0,3838		p=0,4532		p=0,1969	
Число госпитализированных:						
до	5 (10%)	2 (4%)	4 (19%)	—	1 (3,5%)	2 (6,7%)
после	1 (2%)	2 (4%)	1 (4,8%)	—	—	2 (6,7%)
разница	χ^2=2,84; p=0,0921; p=0,2044	p=1,0000	χ^2=2,04; p=0,1529; p=0,3433	—	χ^2=1,02; p=0,3131; p=1,0000	p=1,0000
Дни нетрудоспособности:						
до	918	302	529	87	389	215
после	439	495	158	93	218	366
разница	↓ 52,2% (2,1 раза)	↑ 63,9% (1,6 раза)	↓ 70,1% (3,4 раза)	↑ 6,9% (1,1 раза)	↓ 44% (1,8 раза)	↑ 70,2% (1,7 раза)
	p=0,0000		p=0,0000		p=0,0000	
Число больных без обострений	10 (20%)	16 (32%)	4 (19%)	9 (45%)	6 (20,7%)	7 (23%)
	χ^2=1,87; p=0,1714; p=0,2541		χ^2=3,19; p=0,0743; p=0,1001		χ^2=0,06; p=0,8065; p=1,0000	

Таблица 3. **Анализ клинических исходов вакцинации по признаку «наличие обострения ХОБЛ (без эффекта) — отсутствие обострения ХОБЛ (положительный эффект)»**

Группа исследования	Положительный эффект (отсутствие обострения ХОБЛ)	Без эффекта (обострение ХОБЛ)
Тюмень:		
вакцинированные (n=50)	10	40
не вакцинированные (n=50)	16	34
	χ^2=1,87; p=0,1714; p*=0,2541	
	Принята нулевая гипотеза: вакцинация не влияет на частоту обострений ХОБЛ	
Омск:		
вакцинированные (n=50)	36	14
не вакцинированные (n=50)	19	31
	χ^2=11,68; p=0,0006; p*=0,0006	
	Принята альтернативная гипотеза: вакцинация влияет на частоту обострений ХОБЛ	

та вакцинации в зависимости от пола не выявила достоверных различий.

Следует отметить возможность существования ошибок при сборе предварительных анамнестических данных, которые могут влиять на окончательные выводы. С целью минимизации влияния этих ошибок мы провели анализ клинических исходов вакцинации по признаку «наличие обострения ХОБЛ (без эффекта) — отсутствие обострения ХОБЛ (положительный эффект)» в течение 1 года после вакцинации **(табл. 3)**. За нулевую гипотезу принято, что вакцинация не влияет на частоту обострений ХОБЛ.

На примере Тюмени показано, что вакцинация против пневмококковой инфекции не дала клинического эффекта, положительное влияние на частоту обострений ХОБЛ не выявлено (χ^2=1,87; p=0,1714; для двустороннего точного критерия Фишера p=0,2541).

Противоположные данные получены в Омске. Так, оценка нулевой гипотезы об отсутствии влияния вакцинации на частоту развития обострений ХОБЛ отвергнута (χ^2=11,68; p=0,0006; для двустороннего точного критерия Фишера p=0,0006), и в качестве альтернативной принята гипотеза о положительном эффекте вакцинации, способствующем снижению частоты обострений в группе привитых («положительный эффект»).

Согласно данным, представленным на **рисунке**, «терапевтическая польза» вмешательства (вакцинации) составила 34% (0,34 при 95% ДИ от 0,16 до 0,52). Шанс наступления «положительного эффекта» в группе привитых в 4 раза выше, чем в отсутствие вакцинации (ОШ 4,145 при 95% ДИ от 1,77 до 9,69).

Детальный анализ клинического течения каждого рецидива заболевания среди вакцинированных и не получавших вакцину против пневмококковой инфекции на примере больных из Омска выявил дополнительный положительный эффект. Так, среди привитых Пневмо-23 длительность одного эпизода обострения заболевания составила 8,23±2,4 дня против 16,94±7,1 дня (p<0,01) за год до иммунизации. В группе сравнения достоверных разли-

а

Группа исследования	Положительный эффект (отсутствие обострения ХОБЛ)		Без эффекта (обострение ХОБЛ)	
Вакцинированные (ВАК; n=58)	A	36 больных	B	14 больных
Не вакцинированные (НеВАК; n=58)	C	19 больных	D	31 больных
χ^2=11,68; p=0,0006; p^*=0,0006				

б

Показатель	Формула расчета показателя [14, 15]		Примечание
АР	$AP_{ВАК}$ = A/(A+B) **0,72** (72%)	$AP_{ВАК}$ = C/(C+D) **0,38** (38%)	Абсолютная частота признака (положительный эффект) в группе
Изменение АР (САР) Терапевтическая польза вмешательства	ИАР = [A/(A+B) − C/(C+D)] **0,34** [0,16; 0,52]		Снижение/повышение АР
95% ДИ разности относительных частот (САР)	$m_d = \sqrt{\frac{P_{ВАК}(1-P_{ВАК})}{n_{ВАК}} - \frac{P_{НеВАК}(1-P_{НеВАК})}{n_{НеВАК}}} = 0,093$ границы 95% ДИ = $(P_{ВАК} - P_{НеВАК}) \pm tm_d$ = 0,34±0,18 [0,16; 0,52]		$P_{ВАК} = AP_{ВАК}$ = A/(A+B) $P_{НеВАК} = AP_{ВАК}$ = C/(C+D) t=1,98 при df=99 и p=0,05. Результаты статистически значимы, если ДИ не содержит 0
ОР	$ОР = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)} = \frac{0,72}{0,38} = \mathbf{1,89}$ **[1,28; 2,82]**		Отношение АР в двух группах
95% ДИ для ОР	$m = \sqrt{\frac{A}{B} + \frac{C}{D}} = 0,2$ L = ln ОР − tm = 0,244; U = ln ОР + tm = 1,836 Нижняя граница 95% ДИ = e^L = 1,28 Верхняя граница 95% ДИ = e^U = 2,82		Вычисляют ln ОР; границы ДИ вычисляют, возводя число e (2,72) в степень L и U Если границы ДИ больше 1, то ОР статистически значимо выше в группе вмешательства, т.е. имеется повышение ОР (ПОР)
Повышение ОР (ПОР)	$ПОР = \frac{[A/(A+B) - C/(C+D)]}{C/(C+D)} = \frac{0,34}{0,99} = \mathbf{0,895}$		Отношение САР к частоте исходов в группе НеВАК
ОШ	$ОШ = \frac{\frac{A}{B}}{\frac{C}{D}} = \frac{2,59}{0,69} = \mathbf{4,845}$ [1,77; 9,69]		ОШ события в группе ВАК к шансам того же события в группе НеВАК
95% ДИ для ОШ	$m = \sqrt{1/A + 1/B + 1/C + 1/D} = 0,43$ L = ln ОШ − tm = 0,57; U = ln ОШ + tm = 2,27 Нижняя граница 95% ДИ = e^L = 1,77 Верхняя граница 95% ДИ = e^U = 9,69		Если границы ДИ больше 1, то шанс развития изучаемого события статистически значимо выше в группе вмешательства

Оценка клинического эффекта вакцинации на примере Омска.

а — построенные таблицы 2×2; б — расчет показателей. p^* — для двустороннего точного критерия Фишера.

чий по длительности сохранения рецидива ХОБЛ не выявлено — 11,66±2,9 дня против 12,39±5,4 дня. В группе вакцинированных также отмечено снижение числа амбулаторных визитов с 3,92±1,96 до 1 (p<0,01), без динамики аналогичного показателя в группе непривитых — 2,34±1,08 и 1,2±0,09 соответственно. Стоимость затрат на лекарственную терапию в указанной группе привитых пациентов с ХОБЛ составила 8148 руб., в среднем по группе 582,0±184,6 руб. В группе сравнения стоимость лекарственных препаратов, назначенных пациентам при развитии обострений, составила 28 411,5 руб. (в среднем по группе 916,5±329,1 руб.), достоверно не отличаясь от таковой у вакцинированных.

Обсуждение

Основной причиной обращения за медицинской помощью больных ХОБЛ являются обострения заболевания инфекционной природы. Антибиотики, которые назначались при каждом обострении заболевания, дают кратковременный эффект и не способны препятствовать повторным рецидивам ХОБЛ. Успешная борьба с инфекционными заболеваниями у больных возможна только с помощью вакцинации, что показано в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях [12]. У вакцинированных больных с ХОБЛ в течение года после вакцинации с уменьшением частоты обострений до их отсутствия

у 72% против 38% (p=0,0006) у непривитых, а также сокращение длительности обострения до 8,23±2,4 дня против 11,66±2,9 дня (p<0,01) у невакцинированных создаются условия увеличения длительности периода ремиссии. Все это снижает прогрессирование обструкции бронхов.

Сравнивая клиническую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции в Омске и Тюмени, можно отметить различие по всем изучаемым показателям в сторону их выраженности у жителей Омска. Факторы, влияющие на клиническую симптоматику течения ХОБЛ в поствакцинальном периоде, могли быть субъективными или зависеть от неблагоприятных экологических особенностей места проживания, условий работы и др.

Немалое значение в оценке преимуществ вакцинации не только в ее доказанном клиническом эффекте, но и в объеме лекарственной терапии, которая требует существенных расходов. Так, в группе вакцинированных Омска собственные денежные расходы на 20 тыс. руб. меньше, чем у непривитых. Хотя достоверных различий в группах не выявлено, вероятно, что при длительном наблюдении за такими больными можно ожидать большего эффекта. В то же время значительное (с 10 до 2%) снижение числа госпитализаций в поствакцинальном периоде в Тюмени до полного их отсутствия у больных ХОБЛ в Омске отражалось на экономии материальных расходов органов здравоохранения. Так, по данным исследователей из Екатеринбурга, при анализе соотношения расходов на стационарное и амбулаторное лечение пациентов с ХОБЛ (без учета затрат на скорую медицинскую помощь) установлено, что затраты на госпитализации почти в 30 раз больше, чем на амбулаторную помощь [13]. Среди 100 вакцинированных больных ХОБЛ в течение года госпитализация потребовалась только 1 против 3, не получавших пневмококковую вакцину. Выявленная незначительная экономия денежных средств среди привитых несопоставима с ощутимым клиническим эффектом вакцинации, положительно отражающемся на качестве жизни, которое отмечено при вакцинации против пневмококковой инфекции [14, 15].

Заключение

Результаты исследования показывают, что в течение 1 года после введения пневмококковой вакцины отмечается выраженный положительный клинический эффект, характеризующийся снижением частоты обострений по сравнению с исходными данными и с таковой у пациентов, не получивших вакцину. Это сопровождается сокращением числа дней нетрудоспособности, потребности в лечении, снижением числа обращений к врачу и госпитализаций. Кроме того, отмечено сокращение прямых финансовых затрат на каждого пациента и в целом по группе. Следовательно, вакцинация против пневмококковой инфекции на фоне противорецидивной стандартной терапии является одним из методов, приводящих к облегчению тяжести течения ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Чучалин А.Г.* Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М: Атмосфера 2001; 40.
2. *Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др.* Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус мед журн 2001; 1: 9—34.
3. *Mannino D.M., Buist A.S.* Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 2007; 370: 765—773.
4. *Авдеев С.Н.* Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких. Рус мед журн 2003; 4: 182—188.
5. Хронические обструктивные болезни легких (Федеральная программа; председатель акад. РАМН А.Г. Чучалин). Составители: И.В. Лещенко, С.И. Овчаренко, Е.И. Шмелев. Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина М 2004: 7—10.
6. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality: chart book on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda. MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health, 1998. Availabel from: who.int›respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf
7. *Buist S.A.* The Economic Burden of COPD. Proceeding of the satellite symposium №1 «The Impact of COPD». 9tn European Respiratory Society Annual Congress. Madrid 1999: 8—11.
8. Иммунопрофилактика-2007 (справочник). Под. ред. В.К. Таточенко и Н.А. Озерецковского. М 2007: 96—98.
9. *Костинов М.П.* От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. Под ред. М.П. Костинова. М 2007: 24—35.
10. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: Медиа Сфера 2003; 312.
11. *Леонов В.П.* Обработка экспериментальных данных на программируемых микрокалькуляторах. Под ред. Б.А. Гладких. Томск: Изд-во ТГУ 1990.
12. *Лещенко И.В., Лившиц В.Р., Романовских А.Г., Спиридонова К.М.* Фармакоэкономические аспекты лечения хронического обструктивного бронхита. Рус мед журн 2001; 4: 509—519.
13. *Чучалин А.Г.* Хроническая обструктивная болезнь легких. М: Атмосфера 2008; 568.
14. *Alfageme I., Vazquez R., Reyes N. et al.* Clinical efficiacy of antipneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax 2006; 61: 189—195.
15. *Протасов А.Д., Жестков А.В., Шанина И.Ю.* CAT-тест в оценке показателей качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Саратовский научмед журн 2010; 3: 588—592.

Поступила 28.01.2013