

УДК 614.4:616.24-002.2

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ *M. CATARRHALIS* У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А.Д. Протасов,

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Протасов Андрей Дмитриевич – e-mail: crosss82@mail.ru

Цель: статья посвящена анализу влияния комплексной вакцинации «Пневмо-23», «Хиберикс», «Гриппол плюс» на микробный пейзаж мокроты через 12 месяцев после вакцинации у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сравнении с невакцинированными пациентами. Обосновывается необходимость разработки и внедрения вакцинации против *M. catarrhalis* в программу ведения больных с ХОБЛ. Материалы и методы. Было проведено микробиологическое исследование мокроты у 80 больных с ХОБЛ в течение 12 мес. I группа – 31 больной с ХОБЛ, одномоментно вакцинированной «Пневмо-23», «Хиберикс», «Гриппол плюс» (средний возраст – 59,25±1,12 года). II группа – 49 невакцинированных пациентов с ХОБЛ (средний возраст 57,16±0,98 года). В работе использовался классический микробиологический метод. Результаты. В поствакцинальном периоде не выявлено развитие необычных реакций. Через 12 мес. после комплексной вакцинации отмечено достоверное снижение числа вакцинированных пациентов, выделяющих *S. pneumoniae* с мокротой с 80,65±7,1 до 9,68±5,31%, по сравнению с невакцинированными больными с ХОБЛ. Обоснована необходимость разработки вакцины против *M. catarrhalis* и её внедрения в клиническую практику при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинация против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа, мокрота, *M. catarrhalis*.

Purpose: This article analyzes the influence of the compatible vaccination «Pneumo-23», «Hiberix», «Grippol plus» on microbial flora of sputum in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 12 months after the vaccination compared with unvaccinated patients. The necessity of development and implementation of vaccination against *M. catarrhalis* in the program management of patients with COPD. Materials and Methods: The microbiological sputum examination of 80 patients was made during 12 months. I group – 31 patients with COPD, vaccinated simultaneously «Pneumo-23», «Hiberix», «Grippol plus» (mean age – 59,25±1,12 years). II group – 49 non-vaccinated patients with COPD (mean age 57,16±0,98 years). We used the classical microbiological method. Results: There were no revealed any unusual reactions in the post-immunization period. The compatible vaccination significantly reduces the occurrence of Pneumococcus in the sputum of patients with COPD from 80,65±7,1 to 9,68±5,31% 12 months after, compared with unvaccinated patients with COPD. The necessity of developing a vaccine against *M. catarrhalis* and its introduction into clinical practice in patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, vaccination against Pneumococcus, Haemophilus influenzae type b infections and influenza, sputum, *M. catarrhalis*.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека. Основное место в развитии инфекционных обострений ХОБЛ занимают бактериальные возбудители, которые выделяются из мокроты по данным литературы у 40–50% пациентов с признаками обострения. Ключевое положение среди возбудителей ХОБЛ занимают *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Вирус гриппа вызывает обострение ХОБЛ как самостоятельно, так и способствуя присоединению бактериальной флоры [1, 2, 3, 4].

У больных с легкой стадией ХОБЛ при обострении чаще всего выделяется *S. pneumoniae*. По мере снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) у больных отмечаются более частые обострения и чаще выявляются *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Патогенная флора обнаруживается в мокроте у больных ХОБЛ даже в межрецидивный период [3].

Целью исследования явилось обоснование необходимости разработки вакцины против *M. catarrhalis* и её внедрения в программу лечения при ХОБЛ.

Материалы и методы

У 31 больного с ХОБЛ (I группа) проведена однократная комплексная вакцинация против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа внутримышечно в дозе 0,5 мл каждого препарата в разные участки тела согласно инструкциям по применению препаратов. Во II группу включены 49 человек с ХОБЛ, которым вакцинация не проводилась. У больных обеих групп осуществлялось микробиологическое исследование мокроты до вакцинации и спустя 12 мес. после нее.

Средний возраст пациентов I группы составил 59,25±1,12 года, II группы – 57,16±0,98 года, $p > 0,05$. 1-я стадия ХОБЛ была выявлена у 1 человека (3,23%) из I группы, 2-я стадия ХОБЛ выявлена у 15 пациентов (48,39%). 3-я стадия ХОБЛ диагностирована у 12 человек (38,7%), 4-я стадия ХОБЛ обнаружена у 3 пациентов (9,68%) из I группы.

У пациентов II группы 1-я стадия ХОБЛ выявлена у 5 человек (10,2%), 2-я стадия ХОБЛ – у 21 человека (42,86%). 3-я стадия ХОБЛ обнаружена у 19 пациентов из II группы (38,78%), 4-я стадия ХОБЛ диагностирована у 4 человек (8,16%).

В работе использовался классический микробиологический метод. Забор первичного материала осуществлялся в соответствии с требованиями приказа Министерства Здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 года, который действует и в настоящее время.

Перед началом микробиологического исследования проводилась окраска мазка по Граму с целью оценки «репрезентативности» образца мокроты для дальнейшего исследования. При наличии в мазке менее 25 лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток при просмотре не менее 8–10 полей зрения при малом увеличении последующий посев мокроты не проводился, так как в этом случае изучаемый материал с высокой вероятностью представлял собой содержимое ротовой полости, а диагностическая значимость исследования была бы крайне низкой. Выделение и идентификация микроорганизмов проводилась по стандартной методике [5, 6, 7, 8, 9]. Пациенты из обеих групп получали базисную терапию основного заболевания, которая в течение всего периода исследования не корректировалась.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ StatPlus 2009 Professional 5.8.4.

Результаты исследования

Наблюдение за вакцинированными пациентами с ХОБЛ не позволило сделать выводы о развитии необычных реакций в течение месяца после сочетанного введения вакцинных препаратов. Проведенный нами анализ не выявил различий в количестве пациентов из обеих групп, имеющих в мокроте определенного возбудителя, в начале исследования.

При 2-й стадии заболевания через 12 мес. от начала наблюдения было обнаружено достоверно меньшее число пациентов, выделяющих с мокротой *S. pneumoniae*, в группе вакцинированных по сравнению с больными, не получившими профилактические прививки – 20,0±10,33% (n=3) против 85,7±7,64% (n=18), соответственно (p<0,001). Среди I группы пациентов со 2-й стадией ХОБЛ через 12 мес. после вакцинации у 6 (40,0%) человек произошла элиминация пневмококка из мокроты. Также выявлено большее число невакцинированных больных со 2-й стадией ХОБЛ, выделяющих *S. pneumoniae* с мокротой через 12 мес. от начала наблюдения, по сравнению с исходными данными – 85,7±7,64% (n=18) против 57,1±10,8% (n=12), соответственно (p<0,05). То есть число пациентов из II группы со 2-й стадией ХОБЛ, выделяющих *S. pneumoniae* с мокротой, через 12 мес. от начала наблюдения увеличилось с 12 до 18 человек (прирост – 28,6%). Также было выявлено достоверно меньшее число вакцинированных пациентов, выделяющих с мокротой *S. pneumoniae* через 12 мес., по сравнению с аналогичным показателем до вакцинации – 20,0±10,33% (n=3) против 60,0±12,65% (n=9), соответственно (p<0,05).

На фоне комплексной вакцинации ни в одном случае не произошло контаминации мокроты гемофильной палочкой в случае её изначального отсутствия у больных с ХОБЛ 2-й стадии.

Вакцинация привела к полной элиминации пневмококка из мокроты у больных с 3-й стадией заболевания через 12 месяцев. Количество пациентов из II группы, выделяющих *S. pneumoniae* с мокротой, через 12 мес. от начала наблюдения не изменилось, составив 100% (n=19).

Через 12 мес. после комплексной вакцинации у больных с 4-й стадией ХОБЛ отмечена полная элиминация пневмококка и гемофильной палочки из мокроты. Количество пациентов из II группы, выделяющих *S. pneumoniae* с мокротой, через 12 мес. от начала наблюдения не изменилось, составив 100% (n=4).

Анализ результатов без учета степени тяжести ХОБЛ показал, что через 12 мес. от начала наблюдения было обнаружено меньшее число пациентов, выделяющих с мокротой *S. pneumoniae*, в группе вакцинированных больных по сравнению с данным показателем до вакцинации – 9,68±5,31% (n=3) против 80,65±7,1% (n=25) (p<0,001). Через 12 мес. пациенты I группы выделяли с мокротой *S. pneumoniae* достоверно реже, чем невакцинированные больные – в 9,68±5,31% (n=3) против 93,88±3,42% (n=46), соответственно (p<0,001). Среди вакцинированных пациентов с ХОБЛ у 22 (88,0%) человек произошла элиминация пневмококка из мокроты через 12 мес. после вакцинации.

Во II группе количество больных с ХОБЛ, выделяющих *H. influenzae* через 12 мес. от начала наблюдения, увеличилось с 8,16±3,91% (n=4) до 24,49±6,14% (n=12), p<0,05. Ни в одном случае у вакцинированных больных с ХОБЛ через 12 мес. не отмечалась контаминация мокроты гемофильной палочкой в случае её изначального отсутствия. У невакцинированных пациентов с ХОБЛ через 12 мес. от начала наблюдения отмечалась контаминация мокроты *H. influenzae*. Вакцинированные больные с ХОБЛ через 12 мес. выделяли гемофильную палочку с мокротой достоверно реже пациентов из II группы – в 6,45±4,41% (n=2) и 24,49±6,14% (n=12) случаев, соответственно (p<0,05).

Количество вакцинированных больных с ХОБЛ, выделяющих через 12 мес. после вакцинации *M. catarrhalis*, возросло с 83,87±6,61% (n=26) до 93,55±4,41% (n=29, прирост 9,68%), p>0,05. В группе сравнения этот показатель возрос с 77,55±5,96% (n=38) до 87,76±4,68% (n=43, прирост 10,21%), p>0,05. Несмотря на отсутствие достоверного увеличения числа больных, выделяющих с мокротой *M. catarrhalis*, обращает на себя внимание высокая частота выделения данного микроба из мокроты в обеих группах. После вакцинации у больных с ХОБЛ количество обострений заболевания снизилось в 3,7 раза, а число проведенных курсов антимикробной химиотерапии уменьшилось в 4,3 раза. Через 12 месяцев от начала исследования у вакцинированных пациентов с ХОБЛ зафиксированы более низкие показатели частоты рецидивов и курсов антимикробной терапии по сравнению с непривитыми – 0,69±0,16 против 2,2±0,15 и 0,54±0,15 против 1,83±0,15 случаев в год, соответственно (p<0,001). Несмотря на снижение количества обострений ХОБЛ на фоне комплексной вакцинации в группе привитых пациентов, тем не менее, отмечались эпизоды обострений, требовавшие назначения антимикробных химиопрепаратов. Учитывая столь высокий показатель выделения *M. catarrhalis* из мокроты в обеих группах больных можно предположить, что именно этот возбудитель был причиной инфекционных обострений ХОБЛ. Других достоверных различий между описываемыми группами через 12 мес. нами выявлено не было.

Выводы

1. Основными возбудителями, контаминирующими дыхательные пути у больных с ХОБЛ, в Самарской области являются *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*.

2. Комплексная вакцинация у больных с ХОБЛ против пневмококка, гемофильной типа b инфекции и гриппа через 12 мес. после медицинского вмешательства вызывает достоверное снижение числа пациентов, выделяющих *S. pneumoniae* с мокротой – с $80,65 \pm 7,1\%$ ($n=25$) до $9,68 \pm 5,31\%$ ($n=3$) соответственно.

3. Сочетанная вакцинация препаратами «Пневмо-23», «Хиберикс», «Гриппол плюс» предотвращает колонизацию пациентов с ХОБЛ пневмококками и *H. influenzae* в случае их отсутствия в мокроте до вакцинации. Данный эффект сохраняется в течение 12 месяцев (срок наблюдения) после вакцинации.

4. Обнаруженная нами высокая частота выделения *M. catarrhalis* у больных с ХОБЛ (привитых и непривитых) диктует необходимость разработки и внедрения соответствующей вакцины в программу ведения больных с данной патологией.

Таким образом, сочетанная вакцинация против пневмококка, гемофильной типа b инфекций и гриппа рекомендована у больных с ХОБЛ как с профилактической, так и с терапевтической целями в комплексе лечебно-профилактических

мероприятий. Обоснована целесообразность разработки вакцины против *M. catarrhalis* и её внедрения в клиническую практику при ХОБЛ.


ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Акимов В.С. Роль респираторных вирусов в течение хронических обструктивных заболеваний респираторного тракта. Российский респираторный журнал. 2005. № 6. С. 65-69.
2. American Thoracic Society /European Respiratory Society Task Force. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2005. № 26. P. 720-735.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Institutes of Health. 2009.
4. Murray C.J.L., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997. № 349. P. 1498-1504.
5. Богданович Т.М. и др. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Том 2 (2). С. 93-109.
6. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск. 2005. 127 с.
7. Кречикова О.И. и др. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Том 2 (1). С. 88-98.
8. Ford M. Medical Microbiology. Medical Microbiology. Oxford University Press. 2010. P. 365.
9. Hof H., Dorries R. Medizinische Mikrobiologie. Medizinische Mikrobiologie. Thieme. 2009. 733 p.