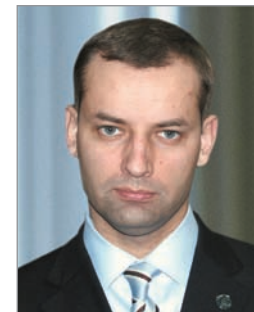


Внебольничные инфекции дыхательных путей

Глава 16. Профилактика внебольничных инфекций дыхательных путей у взрослых

Р.С. Козлов, А.В. Веселов

Продолжение. Начало в №№ 1-24/2008, №1-17/2009



Доктор
медицинских наук,
профессор
Р.С. Козлов

Показательны результаты российского исследования, в ходе которого были использованы 2 режима химиопрофилактики пневмонии у военнослужащих с назначением азитромицина: длительный – препарат принимался по 0,5 г 1 раз в неделю в течение 8 последовательных недель и санационный – принимался однократно в дозе 1,5 г в первые 3 сут с момента прибытия в подразделение [17].

В течение 5 мес заболеваемость внебольничной пневмонией в группе контроля (т. е. у военнослужащих, не получавших азитромицин с профилактической целью) существенно ($p < 0,001$) превосходила соответствующий показатель в экспериментальных группах (табл. 52). В этом и других подобных исследованиях остается без ответа вопрос о микробиологических последствиях профилактического применения антибиотиков, а именно: о селекции и распространении антибиотикорезистентных штаммов пневмококков.

Пневмококковые вакцины

В настоящее время доступны две поливалентные пневмококковые вакцины – 23-валентная капсулярная полисахаридная вакцина, в состав которой входит около 90% всех серотипов пневмококков, вызывающих инвазивные инфекции (бактериемию, менингит), и 7-валентная протеинполисахаридная конъюгированная. Полисахаридная вакцина присутствует на фармацевтическом рынке уже более 20 лет, а конъюгированная вакцина разрешена пока только в нескольких странах и показана для профилактики инвазивных пневмококковых инфекций у детей (практически ничего не известно о возможности использования последней у лиц пожилого и старческого возраста).

Эффективность пневмококковой вакцины в профилактике пневмонии оценивалась в нескольких клинических испытаниях. Метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований показал ее эффективность в отношении

снижения частоты пневмококковой пневмонии с бактериемией у взрослых группы низкого риска [18].

Данный метаанализ не продемонстрировал защитного эффекта вакцины в отношении пневмонии без бактериемии у пациентов группы высокого риска. Однако необходимо отметить, что невозможность показать эффективность вакцинации частично могла быть связана с отсутствием специфичных и чувствительных тестов для диагностики пневмококковой пневмонии без бактериемии. В двух открытых исследованиях была показана эффективность вакцины для профилактики пневмоний в домах длительного ухода [19, 20].

Систематический обзор исследований пневмококковой вакцины, опубликованных с 1977 по 2003 год, показывает, что вакцинация не приводит к снижению заболеваемости пневмонией и смертности у взрослых с хроническими заболеваниями и без хронических заболеваний, а также у пожилых (65 лет и старше) [21].

По результатам исследования EVAN-65, применение пневмококковой полисахаридной вакцины у лиц в возрасте 65 лет и старше приводило к существенному снижению заболеваемости пневмонией в целом (на 21%), пневмококковой пневмонией (на 45%), риска

госпитализации и смерти в связи с данным заболеванием [22]. Пневмококковая вакцина снижает заболеваемость внебольничной пневмонией у пациентов с ХОБЛ моложе 65 лет с ОФВ₁ <40% от нормы [23].

В настоящее время применение 23-валентной вакцины рекомендуется всем взрослым лицам с факторами риска развития пневмонии. Согласно рекомендациям АСІР вакцинация рекомендуется лицам с высоким риском развития пневмококковых инфекций, включая лиц в возрасте >65 лет, а также пациентам в возрасте от 2 до 64 лет с определенными заболеваниями внутренних органов (табл. 53).

Повышение титра специфических антител класса IgG после вакцинации с использованием пневмококковой полисахаридной вакцины у пожилых сравнимо с таковым у лиц молодого возраста. Однако примерно у 20% лиц пожилого возраста отсутствует соответствующий эффект от проведенной вакцинации. Продолжительность периода, в течение которого регистрируется повышенный титр антипневмококковых антител, колеблется от 3 до 10 лет. Ревакцинация сопровождается существенным повышением титра IgG, который не достигает уровня, наблюдавшегося при первичной вакцинации.

Ревакцинации подлежат лица в возрасте >65 лет, если первая доза вакцины вводилась, по крайней мере, 5 лет назад и в тот период они были моложе 65 лет. Ревакцинации (спустя 5 лет) подлежат и пациенты старше 10 лет с различными иммунодефицитными заболеваниями, функциональной аспленией, перенесшие спленэктомию. В остальных случаях ревакцинация взрослых не рекомендуется. В настоящее время нет доказательств необходимости введения дополнительных доз пневмококковой вакцины (после введения второй дозы).

На основании 25-летнего клинического опыта пневмококковые полисахаридные вакцины в целом считаются безопасными [24]. Серьезные нежелательные явления (например, анафилактические) регистрировались очень редко, а связь неврологических осложнений с введением пневмококковой вакцины (в частности, синдрома Гийена-Барре) не была доказана [25]. При метаанализе

Таблица 52. Частота пневмоний в группах сравнения [17]

Группа	Число наблюдений	Число случаев пневмонии за 6 мес	Заболеваемость пневмонией, ‰	Относительный риск* (95% ДИ)
Контроль	678	137	202,1	
Санация	507	52	102,6	0,48 (0,32-0,59), $p < 0,001$
Профилактика	548	47	85,8	0,43 (0,34-0,63), $p < 0,001$

* Различия между группами санации и профилактики недостоверны ($p = 0,398$).

Таблица 53. Рекомендации по использованию пневмококковой полисахаридной вакцины [24]

Популяция, которой рекомендована вакцинация	Доказательность рекомендации ¹	Ревакцинация ²
Пациенты в возрасте >65 лет ³ без иммунодефицита	A	Вторая доза рекомендована, если вакцина была получена >5 лет назад и в момент ее применения пациенту было <65 лет
Лица в возрасте >2 и <65 лет с хроническими заболеваниями: • сердечно-сосудистой системы (например, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии); • легких (например, ХОБЛ, эмфизема); • сахарным диабетом; • алкоголизмом; • печени (цирроз); • шунтами ликворных путей	A A A B B B	Не рекомендуется
Лица в возрасте >2 и <65 лет с функциональной или органической аспленией (например, с серповидноклеточной анемией, после спленэктомии)	A	Если в возрасте >10 лет, рекомендована ревакцинация через 5 лет после предыдущей дозы
Лица в возрасте >2 и <65 лет, живущие в определенных условиях окружающей среды или из особой популяции (например, аборигены Аляски и др.)	C	Не рекомендуется
Лица с иммунодефицитными состояниями в возрасте >2 лет, включая пациентов: • с ВИЧ-инфекцией; • с лейкемией; • с болезнью Ходжкина; • с множественной миеломой; • с генерализованными злокачественными новообразованиями; • находящихся на иммуносупрессивной терапии (включая химиотерапию); • с хронической почечной недостаточностью; • с нефротическим синдромом; • с трансплантатами органов и костного мозга	C	Однократная ревакцинация, если прошло не менее 5 лет после вакцинации

Примечания: ¹A – достоверные эпидемиологические данные и значительные клинические преимущества вакцинации; B – умеренные доказательства эффективности вакцинации; C – эффективность вакцинации не доказана, однако высокий риск развития заболевания, потенциальные преимущества и безопасность вакцины создают основу для проведения иммунизации; ² доказательность для всех рекомендаций по ревакцинации – C; ³ при неизвестном иммунизационном статусе этим группам рекомендована вакцинация.

Продолжение на стр. 36.

Продолжение. Начало на стр. 35.

9 рандомизированных контролируемых исследований эффективности пневмококковой вакцины незначительные местные реакции (например, болезненность в месте инъекции, эритема и отек) были отмечены примерно у одной трети пациентов при отсутствии значительной лихорадки или анафилактических реакций [26].

Местные реакции обычно отмечаются в течение 48 ч после вакцинации и являются более частыми после ревакцинации. Так, например, в возрасте от 50 до 74 лет гиперемия и отек размером >10 мм вокруг места инъекции были отмечены у 11% пациентов, получивших первую инъекцию в течение >5 лет, и только у 3% — при первой вакцинации [27].

Эти реакции не влияли на повседневную активность вакцинированных и имели среднюю продолжительность 3,6 дня до полного самостоятельного разрешения. Отек, боль и гиперемия в месте инъекции обычно связаны с более высокими концентрациями антикапсулярных антител до вакцинации, что приводит к формированию комплексов антиген-антитело в месте инъекции по типу феномена Артюса (III тип реакций гиперчувствительности) [27, 28].

Несмотря на отсутствие сообщений о нежелательных явлениях у новорожденных, матери которых были иммунизированы во время беременности, безопасность пневмококковых полисахаридных вакцин в период ранней беременности не исследовалась. Вакцинация женщин в последний триместр беременности исследовалась с точки зрения возможности индукции трансплацентарного пассажа антикапсулярных антител для защиты новорожденных в странах с высокой летальностью от пневмококковых инфекций в первые месяцы жизни [29].

В любом случае женщины с высоким риском развития пневмококковых инфекций должны быть вакцинированы, по возможности, до беременности. Внутривенное введение вакцины может вызвать серьезные местные реакции и по этой причине не рекомендуется [25]. Единственным противопоказанием к введению пневмококковой полисахаридной вакцины является серьезная нежелательная лекарственная реакция на предыдущую дозу вакцины [25].

Поскольку пациентам, нуждающимся во введении пневмококковой вакцины, нередко требуется введение и гриппозной вакцины, то

следует помнить, что обе вакцины могут вводиться одновременно (в разные руки) без увеличения частоты нежелательных явлений или снижения иммунного ответа [30, 31].

Необходимо принимать во внимание тот факт, что широкому использованию полисахаридной (в перспективе конъюгированной) вакцины в Российской Федерации должны предшествовать многоцентровые эпидемиологические исследования по определению преобладающих серотипов *S. pneumoniae*, вызывающих инвазивные и неинвазивные инфекции в различных регионах страны.

Профилактика обострений ХОБЛ

Длительное применение ингаляционного глюкокортикостероида флутиказона приводит к достоверному снижению частоты обострений при тяжелом/крайне тяжелом течении ХОБЛ [32, 33]. В связи с этим ингаляционные глюкокортикостероиды рекомендованы к применению у пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания и частыми обострениями. Такой же эффект доказан и для комбинации флутиказона и пролонгированного ингаляционного β_2 -агониста сальметерола [34].

Прием пролонгированного ингаляционного М-холиноблокатора тиотропия в течение 6 мес больными со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ приводил к снижению доли пациентов, перенесших одно и более обострений, и риска госпитализации в связи с обострением заболевания [35]. Однако отсутствуют исследования, в которых бы удалось продемонстрировать снижение частоты других инфекций нижних дыхательных путей (прежде всего пневмонии) при использовании данных препаратов.

Такие муколитики, как ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол и другие, широко используются в комплексном лечении больных ХОБЛ. И хотя имеются данные о том, что длительный (6 мес) прием ацетилцистеина сопровождается снижением частоты обострений ХОБЛ и уменьшением длительности временной нетрудоспособности [36], тем не менее отсутствуют свидетельства влияния этой группы лекарственных средств на частоту других инфекций нижних дыхательных путей.

Длительный прием антибиотиков с профилактической целью не приводит к снижению частоты обострений ХОБЛ.

В двух исследованиях, посвященных применению иммуномодулирующих препаратов у пациентов

с ХОБЛ, было продемонстрировано снижение тяжести течения и частоты обострений [37, 38]. Однако, прежде чем рекомендовать подобные средства для широкого применения, необходимо провести дополнительное изучение их долгосрочных эффектов [39].

Литература

- Dick E., Hossain S.U., Mink K.A., et al. Interruption of transmission of rhinovirus colds among human volunteers using virucidal paper handkerchiefs. *J Infect Dis* 1986; 153: 352.
- Gwaltney J. Rhinovirus. In: Mandell G., Bennett J., Dolin R., eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. P. 1940.
- Rabie T., Curtis K. Handwashing and risk of respiratory infections: a quantitative systematic review. *Trop Med Int Health* 2006; 11: 258-67.
- Hayden F.G., Albrecht J.K., Kaiser D.L., Gwaltney J.M. Jr. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon. *N Engl J Med* 1986; 314: 71.
- Monto A.S., Albrecht J.K., Schwartz S.A. Demonstration of dose-response relationship in seasonal prophylaxis of respiratory infections with alpha-2b interferon. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 47.
- De Vrese M., Winkler P., Rautenberg P., et al. Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a double blind, randomized, controlled trial. *Vaccine* 2006; 24: 6670-4.
- Satomura K., Kitamura T., Kawamura T. Great Cold Investigators-I. Prevention of upper respiratory tract infections by gargling: a randomized trial. *Am J Prev Med* 2005; 29: 302-7.
- Nobata K., Fujimura M., Ishiura Y., Myou S., Nakao S. Ambroxol for the prevention of acute upper respiratory disease. *Clin Exp Med* 2006; 6: 79-83.
- Jefferson T.O., Demicheli V., Deeks J.J., et al. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3. CD001169.
- Jefferson T.O., Demicheli V., Deeks J.J., et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2. CD001265.
- Wongsurakiat P., Maranetra K.N., Wasi C., et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125: 2011-20.
- Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2001; 50: No RR4.
- Spaude K.A., Abrutyn E., Kirchner C., et al. Influenza vaccination and risk of mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167: 53-9.
- Koivula I., Sten M., Makeia P.H. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Amer J Med* 1994; 96: 313-20.
- Hedlund J., Kalin M., Orqvist A. Recurrence of pneumonia in middle-aged and elderly adults after hospital-treated pneumonia: etiology and predisposing conditions. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 387-92.
- Medical Research Council. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *Br Med J* 1966; 266: 1317-22.
- Гучев И.А., Раков А.Л., Синопальников А.И. и др. Влияние химиопрофилактики на заболеваемость пневмонией в организованном коллективе. *Воен.-мед. журн.* 2003; 3: 54-61.
- Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666-77.
- Gaillat J., Zmirou D., Mallaret M.R., et al. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes agees vivant en institution. *Rev Epidemiol* 1985; 33: 437-44.
- Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus

- polysaccharide; results of six year study. *Arch Intern Med* 1947; 79: 518-31.
- Dear K., Holden J., Andrews R., Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;): CD000422.
- Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Hospital I. EVAN Study Group. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 860-8.
- Alfageme I., Vazquez R., Reyes N., et al. Clinical efficacy of antipneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189-95.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 1-24.
- Fedson D.S., Musher D.M., Eskola J. Pneumococcal vaccine. *Vaccines*. 3rd ed. Plotkin S.A., Orenstein W.A., ed. Philadelphia: Saunders W.B.; 1999. P. 553-607.
- Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666-7.
- Jackson LA., Benson P., Sneller V.-P., et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 243-8.
- Sankilampi U., Honkanen P.O., Bloigu A., Leinonen M. Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in patients in the elderly. *J Infect Dis* 1997; 176: 1100-4.
- O'Dempsey T.J.D., McArdle T., Ceesay S.J., et al. Immunization with a pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. *Vaccine* 1996; 14: 963-70.
- Song J.-H., Lee N. K., Ichiyama S., and the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study Group. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1206-11.
- Hilleman M.R., Carlson A.J., McLean A.A., et al. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccine: age and dose responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Rev Infect Dis* 1981; 3(Suppl): S31-S42.
- Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W., et al. Randomized, double-blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
- Jones P.W., Willits L.R., Burge P.S., Calverley P.M. Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21: 68-73.
- Calverley P., Pauwels R., Vesibo J., et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
- Niewoehner D.E., Rice K., Cote C., et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 317-26.
- Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2. CD001287.
- Collet J.P., Shapiro P., Ernst P., et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1719-24.
- Li J., Zheng J.P., Yuan J.P., et al. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J [Engl]* 2004; 117: 828-34.
- Anthonisen N.R. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1713-4.