

Анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова[✉], В.Н. Антонов

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

Аннотация

В статье приводятся данные об анализе клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) на протяжении 5 лет наблюдения. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n=103$) с ХОБЛ в сочетании с СД 2. Основными конечными точками наблюдения для оценки эффективности явились динамика степени тяжести одышки с использованием модифицированной шкалы одышки (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, частота обострений ХОБЛ, случаи пневмонии, количество госпитализаций. Также рассчитаны прогностические индексы BODE, DOSE, ADO. Для вакцинопрофилактики использовались пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ-13) Превенар-13 и пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ-23) Пневмо-23.

Результаты. Установлено, что при включении вакцинопрофилактики в план ведения пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД уменьшается степень тяжести одышки, стабилизируются основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. При использовании вакцин ПКВ-13 и ППВ-23 значительно сокращается число обострений ХОБЛ, количество пневмоний и госпитализаций с 1-го года наблюдения, однако долгосрочная эффективность продемонстрирована только при применении ПКВ-13. Вакцинация с применением ПКВ-13 позволяет улучшить качество жизни и прогноз для пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2.

Заключение. Показано, что вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа позволяет уменьшить число обострений ХОБЛ, заболеваемость пневмонией и количество госпитализаций, улучшить прогноз и выживаемость пациентов при использовании ПКВ-13 за счет сохранения эффективности в течение 5 лет наблюдения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, вакцинопрофилактика, конъюгированная вакцина
Для цитирования: Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2022;94(1):100–106. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201378

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with type 2 diabetes mellitus

Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova[✉], Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

The article presents data on the analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with type 2 diabetes mellitus during a 5 years follow-up period.

Materials and methods. The study included patients ($n=103$) with COPD in combination with type 2 diabetes. Primary endpoints were changes dyspnea mMRC score, FEV1, number of exacerbations of COPD, hospitalizations, and a rate of pneumonia. The prognostic indices BODE, DOSE, ADO were also calculated. 13-valent conjugate pneumococcal vaccine PCV-13 and 23-valent polysaccharide vaccine PPV-23 were used for vaccination.

Results. It has been established that when vaccination is included in the management plan for patients with COPD in combination with diabetes, the severity of dyspnea decreases, the lung function stabilize both for short-term and 5-years follow-up. Vaccination with PCV-13 and PPV-23 reduce number of exacerbations, a rate of pneumonia and hospitalizations, but long-term efficacy has been demonstrated only for PCV-13. Vaccination with PCV-13 can improve the quality of life and prognosis for patients with COPD in combination with type 2 diabetes.

Conclusion. Vaccination of pneumococcal infection in patients with COPD and type 2 diabetes mellitus can reduce the number of exacerbations, incidence of pneumonia and the number of hospitalizations, improve the prognosis and survival of patients using PCV-13 by maintaining efficacy for 5 years of follow-up.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, vaccination, conjugate vaccine

For citation: Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN. Analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):100–106. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201378

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Блинова Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования. Тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: blinel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2507-5941

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Антонов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования. ORCID: 0000-0002-3531-3491

[✉]Elena V. Blinova. E-mail: blinel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2507-5941

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

Vladimir N. Antonov. ORCID: 0000-0002-3531-3491

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), проявляющаяся стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, является одним из самых распространенных бронхолегочных заболеваний во всем мире, и тенденции к снижению в ближайшие десятилетия не наблюдается [1]. В настоящее время ежегодно от этого заболевания и его осложнений умирают до 3 млн больных. По мнению экспертов, к 2060 г. количество летальных случаев превысит 5,4 млн [2, 3].

Коморбидность – одна из значимых проблем в современной медицине. Большое количество сопутствующих заболеваний, являясь характерной чертой течения ХОБЛ, оказывает существенное влияние на течение болезни, качество жизни пациентов и прогноз в целом. В настоящее время одна из часто встречающихся патологий при ХОБЛ – сахарный диабет (СД).

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и по прогнозам экспертов к 2030 г. СД будут страдать 578 млн человек, а к 2045 г. – 700 млн человек [4]. В Федеральном регистре СД на 01.01.2021 в России на диспансерном учете состоят 4,8 млн пациентов (3,23% населения), из них 92,5% (4,43 млн) – больные СД 2-го типа (СД 2) [5].

По данным ряда авторов, риск развития ХОБЛ у больных СД составляет до 22%, в то время как риск формирования СД при ХОБЛ возрастает до 40–100% [6, 7]. Одним из объяснений такой высокой коморбидности ХОБЛ и СД могут служить сходные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих заболеваний [7]. Сочетание ХОБЛ и СД значительно утяжеляет состояние пациента, приводя к развитию осложнений, ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации, а также высокой смертности.

Характерной чертой течения ХОБЛ является развитие обострений. Частое развитие обострений приводит к длительному ухудшению показателей функции внешнего дыхания, более быстрому прогрессированию болезни, значимому снижению качества жизни пациентов и сопряжено с существенными экономическими затратами на лечение. Кроме того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [8]. Основными этиологическими факторами инфекционного обострения ХОБЛ (почти 50%) оказались *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [9, 10]. Всего 30–50% случаев внебольничных пневмоний установленной этиологии приходится на долю *S. pneumoniae* [11]. Особенно высок риск развития пневмококковой инфекции у лиц в возрасте 65 лет и старше с СД. Данные ретроспективного когортного исследования, проведенного с использованием трех баз данных обращений за медицинской помощью (США, 2006–2010 гг.), продемонстрировали в 3,8 раза более высокий риск развития инвазивных пневмококковых инфекций и в 4,3 раза больший риск пневмококковой пневмонии у лиц с СД [12].

В связи с этим актуальным становится использование профилактических программ в ведении пациентов с сочетанной патологией. В последние годы накоплен и мировой, и отечественный опыт применения программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. В работах отечественных исследователей Г.Л. Игнатовой и соав. убедительно доказана эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у коморбидных пациентов с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения [13].

Приоритет вакцинации признается не только пульмонологами, но и экспертами смежных специальностей. Так, в обновленной версии «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» рекомендовано проведение вакцинации взрослых пациентов с СД от пневмококковой инфекции. К настоящему времени накоплен определенный объем информации о влиянии вакцинации на основные моменты течения ХОБЛ в сочетании с СД, в частности на возможность снижения частоты и длительности обострений, сокращения количества пневмоний, уменьшения числа госпитализаций, а также стабилизации клинико-функциональных и лабораторных показателей; можно рассматривать вакцинопрофилактику как неотъемлемый компонент в ведении таких пациентов [14].

Цель исследования – анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у больных с сочетанным течением ХОБЛ и СД 2 в течение 5 лет.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, получавшие в 2013–2018 гг. лечение или наблюдение в ГБУЗ «Областная клиническая больница №4» и Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск).

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев постановки диагноза Глобальной стратегии по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2011 г.) при отношении постбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) и форсированной жизненной емкости легких $\leq 0,7$ [15]. Диагноз СД 2 выставлен в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (1999–2013 гг.), клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (5-й выпуск, 2011 г.) на основании клинико-лабораторного обследования.

Основными критериями включения стали информированное согласие на участие в исследовании, возраст старше 40 лет, наличие клинических диагнозов ХОБЛ и СД 2. Критериями исключения служили отсутствие информированного согласия пациента, другие, кроме ХОБЛ, заболевания легких и дыхательных путей, ВИЧ, злокачественные новообразования любой системы органов, неспособность понимать и выполнять диагностические процедуры.

Исследования выполнялись в стабильную фазу заболевания. У всех пациентов оценивались демографические показатели, статус курения, индекс курения, жалобы и данные анамнеза на основании медицинской документации (амбулаторная карта, выписки из стационарной карты больного). Для оценки питательного статуса пациентов использовался показатель индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по общепринятой формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Тяжесть симптомов ХОБЛ определялась согласно тесту по комплексной оценке степени тяжести ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) [15]. Степень выраженности одышки определялась с помощью модифицированного вопроса Британского медицинского совета (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC) в баллах от 0 до 4. Оценка степени насыщения крови кислородом проводилась с помощью пульсоксиметра ChoiceMmed (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd.). Исследование функции внешнего дыхания проводилось при помощи спирографии с пробой с бронхолитиком (спирограф Microlab, MicroMedical Ltd., Великобритания) в соответствии с

Таблица 1. Возрастной состав пациентов

Table 1. Age distribution of patients

Стадия ХОБЛ	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	<i>n</i>	Возраст, лет	<i>n</i>	Возраст, лет	<i>n</i>	Возраст, лет
II	9	62,34 (58,02; 66,66)	2	63,12 (58,01; 68,23)	2	62,14 (57,0; 67,28)
III	31	62,61 (58,19; 67,03)	11	64,43 (59,24; 69,62)	10	64,67 (59,46; 69,88)
IV	23	63,81 (59,46; 68,16)	8	63,61 (58,35; 68,87)	7	64,79 (59,46; 70,12)
Итого	63	62,92 (58,56; 67,28)	21	63,72 (58,54; 68,9)	19	63,87 (58,64; 69,1)

Таблица 2. Клинико-функциональные показатели в исследуемых группах наблюдения

Table 2. Clinical and functional parameters of patients during the follow-up

Группа	Число пациентов, <i>n</i>	Степень одышки, баллы			ОФВ ₁ , %			<i>p</i>
		исходно	1-й год	через 5 лет	исходно	1-й год	через 5 лет	
1-я	63	2,68 (2,17; 3,19)	1,57 (1,11; 2,03)	1,62 (1,08; 2,16)	42,5 (38,39; 46,61)	52,81 (48,1; 57,52)	50,21 (46,28; 54,14)	<i>p</i> ₁₋₃ <0,05
2-я	21	2,66 (2,16; 3,16)	1,68 (1,25; 2,11)	2,45 (2,02; 2,88)	41,36 (36,98; 45,74)	50,26 (46,04; 54,48)	44,26 (39,89; 48,63)	<i>p</i> _{2,3} <0,05
3-я	19	2,67 (2,2; 3,14)	3,13 (2,6; 3,66)	3,33 (2,86; 3,8)	42,44 (37,08; 47,8)	33,2 (27,99; 38,41)	24,7 (19,82; 29,58)	
Достоверность различий			<i>p</i> ₁₋₃ <0,05	<i>p</i> ₁₋₃ <0,05			<i>p</i> _{1,2,3} <0,05	

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: *p* – достоверность различий.

Федеральными клиническими рекомендациями [16]. Всем пациентам выполнялся тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) для оценки толерантности к физическим нагрузкам.

Для динамической оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией широко применяются прогностические индексы BODE (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise – ИМТ, обструкция, одышка, физическая нагрузка), DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation – одышка, обструкция, курение, обострения) и ADO (Age, Dyspnea, Obstruction – возраст, одышка, обструкция) [15], которые представляют собой мультипараметрическую систему оценки состояния больного ХОБЛ. Индексы включают в себя следующие параметры:

- возраст;
- табакокурение;
- частота обострений;
- ограничение воздушного потока (ОФВ₁);
- пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ;
- степень одышки по шкале mMRC;
- ИМТ.

Расчет индексов производится следующим образом: определяются величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл, затем все баллы суммируются; полученное итоговое значение может быть в диапазоне от 0 до 10.

Ключевыми параметрами наблюдения на протяжении 5 лет для оценки эффективности являлись: динамика выраженности одышки по mMRC, ОФВ₁, динамика изменения 6-МШТ, количество обострений ХОБЛ, госпитализаций, пневмоний, динамика изменений лабораторных показателей и прогностических индексов. Для вакцинопрофилактики использовались вакцины: полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ-13) Превенар-13 и полисахаридная 23-валентная (ППВ-23) Пневмо-23.

Всего в исследование включены 103 пациента, которые разделены на 3 группы наблюдения: 1-ю (*n*=63) составили пациенты с ХОБЛ и СД, вакцинированные ПКВ-13; 2-ю (*n*=21) –

вакцинированные ППВ-23; в 3-ю (*n*=19) вошли пациенты с сочетанием заболеваний, но по различным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами.

Для статистической обработки полученных материалов использовалась программа Statistica для Windows 13. Критический уровень значимости *p* составил 0,05. Применялись методы описательной статистики. При анализе связей внутри групп использовался парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту и степени тяжести заболеваний (табл. 1). Во всех группах преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений. Длительность СД 2 составила 8,51 (4,05; 12,97) года.

Проанализировано число умерших пациентов в группах наблюдения. Среди невакцинированных пациентов за весь период наблюдения отмечено 16 (15,5%) летальных исходов; в группе вакцинированных ППВ-23 умерли 3 (2,9%), в группе вакцинированных ПКВ-13 – 2 (1,9%). Непосредственной причиной смерти у вакцинированных больных явилась прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность. Ведущими причинами смерти в группе невакцинированных пациентов стали тяжелая внебольничная пневмония и фатальные сердечно-сосудистые события, включая острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, и нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков).

Ключевыми клинико-функциональными показателями, которые оценивались в течение 5-летнего наблюдения, были уровень одышки и динамика ОФВ₁ при исследовании функции внешнего дыхания. Для сочетанного течения ХОБЛ и СД характерны более тяжелые клинические проявления, в первую очередь одышка. В группе вакцинированных ПКВ-13 степень тяжести одышки статистически достоверно снизилась в течение 1 года наблюдения и оста-

васаль таковой через 5 лет (табл. 2). Влияние вакцинации на уровень маркеров системного воспаления убедительно доказано в работах Г.Л. Игнатовой и соавт. [17]. Улучшение показателей бронхиальной проходимости, как видно из динамики ОФВ₁, прослеживается в течение всего периода наблюдения: статистически значимое увеличение данного показателя к 1-му году с сохранением достигнутого уровня к 5-му году.

У пациентов, вакцинированных ППВ-23, отмечается достоверное снижение тяжести одышки только к 1-му году наблюдения, при этом через 5 лет уровень одышки практически соответствовал исходному. Увеличение показателя ОФВ₁ также зарегистрировано к 1-му году, однако далее прослеживается нарастание бронхиальной обструкции к 5-му году. В то же время отсутствие вакцинации сопровождалось неуклонным прогрессированием ХОБЛ, что проявлялось нарастанием тяжести одышки и ежегодным падением ОФВ₁. Таким образом, анализируя динамику представленных клинико-функциональных показателей, видно, что формирование Т-зависимого иммунного ответа при вакцинации конъюгированной полисахаридной вакциной сохраняет положительные эффекты в течение длительного времени, в то время как при использовании неконъюгированных вакцин необходима ревакцинация через 5 лет. Однако, согласно данным литературы, при ревакцинации ППВ-23 практически всегда отмечается эффект гипореспонсивности [18].

Важными анализируемыми параметрами наблюдения явились частота обострений и пневмоний, а также количество связанных с ними госпитализаций.

У пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД частые обострения на начало исследования регистрировались более чем у 84% пациентов. Среди вакцинированных через 1 год наблюдения отмечается снижение числа обострений в 6,2 раза в группе ПКВ-13 и в 5,6 раза в группе ППВ-23. У пациентов, вакцинированных ПКВ-13, через 5 лет количество обострений составило 14 (229,5 на 1 тыс. населения) случаев, что в 4 раза ниже уровня до начала иммунизации. Данный факт свидетельствует о том, что эффективность вакцинации ПКВ-13 сохраняется как минимум в течение 5 лет. В группе ППВ-23 число обострений достоверно уменьшилось только в 1-й год после иммунизации, однако затем фиксируется возвращение к исходным значениям.

В обеих группах вакцинированных отмечалось значительное снижение количества госпитализаций в 1-й год – 10 vs 60 при иммунизации ПКВ-13 и 4 vs 18 при вакцинации ППВ-23 (табл. 3). Однако через 5 лет в группе ППВ-23 данный показатель вернулся к исходным значениям, при этом в группе ПКВ-13 оставался на прежнем уровне. Таким образом, использование конъюгированной вакцины в 4,6 раза способствует снижению частоты госпитализаций по сравнению с неконъюгированной полисахаридной вакциной.

Важным показателем эффективности вакцинации является количество пневмоний на фоне течения ХОБЛ и СД. В течение 1-го года после вакцинации ПКВ-13 отмечалось снижение числа пневмоний в 5,3 раза – 3 (65,6 на 1 тыс. населения) эпизода vs 16 случаев исходно, и данный уровень сохранялся в течение всего периода наблюдения. У вакцинированных ППВ-23 количество пневмоний снизилось в 3 раза в 1-й год, однако через 5 лет данный показатель в 1,3 раза превысил исходный уровень (см. табл. 3).

Среди невакцинированных на фоне увеличения числа обострений ХОБЛ, пневмоний и госпитализаций отмечается рост летальных исходов: за 5 лет умерли 16 пациентов, у 6 непосредственной причиной смерти явилась тяжелая внебольничная пневмония, у 3 пациентов – острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, у 3 больных – фатальные нарушения ритма сердца, тромбоэмболия легочной артерии – у 2 больных. К 5-му году в группе невакцинированных продолжили наблюдение 3 пациента. Течение ХОБЛ характеризовалось ежегодными эпизодами внебольничных пневмоний и повторными обострениями ХОБЛ, которые требовали госпитализации и нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Кроме того, в исследовании рассчитаны и проанализированы прогностические оценочные индексы BODE, DOSE и ADO до и после вакцинации (табл. 4).

Несмотря на то, что ОФВ₁ остается самым важным физиологическим показателем тяжести обструкции при ХОБЛ, его прогностическая ценность незначительна [19]. Такие многомерные показатели, как индексы BODE, DOSE и ADO, обладают большей прогностической ценностью в отношении неблагоприятных исходов. Для индекса BODE градации риска следующие: низкий (0–3 балла), средний (4–6 баллов) и высокий (7–10 баллов). Для индекса DOSE сумма баллов более 4 ассоциирована с высоким риском госпитализации и

Таблица 3. Динамика частоты обострений ХОБЛ, госпитализаций и пневмоний

Table 3. Changes in rates of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, hospitalizations, and pneumonia

Группа	Число пациентов, n	Число умерших, n	Число обострений в год						Число пневмоний в год						Число госпитализаций в год					
			исходно		через 5 лет		1-й год		исходно		через 5 лет		1-й год		исходно		через 5 лет		1-й год	
			абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.
1-я	63	2	888,9	9	142,9	14	229,5	16	254,0	3	214,3	4	65,6	60	952,4	10	158,7	13	213,1	
2-я	21	3	809,5	3	142,9	17	944,4	6	285,7	2	117,6	8	444,4	18	857,1	4	190,5	19	1055,6	
3-я	19	16	789,5	16	842,1	9	3000,0	5	263,2	10	1111,1	3	1000,0	19	1000,0	20	1052,6	6	2000,0	
Достоверность различий между группами			$P_{1,2,3} < 0,05$						$P_{1,2,3} < 0,05$						$P_{1,2,3} < 0,05$					
			$P_{1,2} < 0,05$						$P_{1,2} < 0,05$						$P_{1,2} < 0,05$					

Таблица 4. Динамика показателей прогностических индексов BODE, DOSE, ADO

Table 4. Change in BODE, DOSE, ADO indices

Индекс	Исходно			1-й год			Через 5 лет			P
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
BODE	7,61 (6,17; 9,05)	7,44 (6,08; 8,8)	7,33 (6,08; 8,58)	3,56 (2,38; 4,74)	4,45 (2,83; 6,07)	7,83 (5,97; 9,69)	3,85 (2,61; 5,09)	7,17 (5,75; 8,59)	8,33 (6,86; 9,8)	$p_{1-4,7} < 0,05$
DOSE	4,26 (2,81; 5,71)	4,22 (2,81; 5,63)	4,43 (2,96; 5,9)	3,28 (2,1; 4,46)	3,82 (2,69; 4,95)	6,04 (4,73; 7,35)	3,71 (2,54; 4,88)	5,73 (4,5; 6,95)	6,67 (5,42; 7,92)	
ADO	4,44 (3,31; 5,57)	4,41 (3,29; 5,53)	4,37 (3,43; 5,31)	3,82 (2,86; 4,78)	5,18 (3,77; 6,59)	5,95 (4,5; 7,4)	3,95 (2,82; 5,08)	6,46 (5,31; 7,61)	6,33 (5,12; 7,54)	

развитием дыхательной недостаточности. Исходно у всех пациентов зафиксированы высокие баллы индексов, что свидетельствует о негативном влиянии сопутствующих заболеваний, в данном случае СД 2, на течение и прогноз при ХОБЛ. У вакцинированных ПКВ-13 установлено достоверное снижение прогностического индекса BODE до среднего уровня и в 1-й год, и через 5 лет наблюдения. У пациентов, прошедших иммунизацию ППВ-23, наблюдается снижение индексов в 1-й год, однако к 5-му году отмечается увеличение риска неблагоприятных исходов. Среди невакцинированных пациентов показано увеличение всех прогностических индексов, что подтверждено большим количеством летальных исходов в данной группе пациентов.

За последние годы изменились представления о ХОБЛ: она рассматривается уже не просто как болезнь легких, а как легочный компонент системного заболевания, при котором воспалительные процессы поражают множество органов [20, 21]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе высокой распространенности СД при ХОБЛ, продолжают активно изучаться.

Среди потенциальных патофизиологических механизмов связи этих болезней рассматриваются хроническое системное воспаление, окислительный стресс, хроническая гипергликемия [22]. Гипергликемия не только является характеристикой СД, но и вызывает многочисленные осложнения, в том числе и в бронхолегочной системе. В настоящее время имеются убедительные доказательства поражения органов дыхания при СД. С одной стороны, в условиях хронической гипергликемии наблюдается дисфункция многочисленных защитных механизмов, в первую очередь нейтрофилов и макрофагов, отмечается снижение в сыворотке крови уровня компонентов комплемента [23–25]. С другой стороны, нарушения микроциркуляции, в том числе и в легочной ткани, возникающие в результате хронической гипергликемии, также являются факторами, влияющими на противомикробную защиту. Микрососудистые изменения способствуют развитию тканевой гипоксии, что повышает вероятность развития инфекций [26, 27]. Дополнительным фактором повышенной восприимчивости к инфекциям у пациентов с СД является склонность к катаболическим процессам, что приводит к ослаблению регенерационной способности тканей, снижению барьерной функции слизистых оболочек. У большинства пациентов под влиянием метаболических нарушений, свойственных СД, отмечается атрофия слизистой оболочки верхних дыхательных путей [28].

Таким образом, не только нарушения иммунного статуса, но и широкий спектр морфологических, функциональных, структурных изменений легочной ткани определяют

не только высокую восприимчивость больных СД к респираторным инфекциям, но и более тяжелое их течение. Этим можно объяснить высокую частоту инфекционных обострений и пневмоний при сочетанном течении ХОБЛ и СД.

Согласно действующей в настоящее время концепции контроля при лечении ХОБЛ в качестве главных целей выделяют купирование симптомов и предотвращение обострений. Частота обострений ХОБЛ в значительной степени коррелирует со снижением функциональных легочных показателей – у большинства пациентов после обострения показатели не возвращаются к исходным. Кроме того, изменение показателя $ОФВ_1$ имеет прогностическое значение. Согласно данным D. Sin и соавт., снижение $ОФВ_1$ на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [10]. В работе D. Musher и соавт. показано токсическое влияние пневмококка на кардиомиоциты [29].

В настоящее время благодаря крупным эпидемиологическим исследованиям имеется достаточно данных о возможных предикторах неблагоприятного прогноза у больных ХОБЛ. Более точная оценка риска смерти у пациентов с ХОБЛ возможна при использовании мультипараметрических прогностических индексов, таких как BODE, DOSE, ADO.

Одним из важных инструментов контроля обострений ХОБЛ является вакцинопрофилактика. С наибольшим риском развития пневмококковой инфекции ассоциированы ХОБЛ, такие сердечно-сосудистые заболевания, как ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность, и СД [30]. Неоспоримым доказательством эффективности вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у лиц с СД стали данные крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного исследования CAPiTA, в которое вошли 84 469 пациентов в возрасте старше 65 лет. Эффективность вакцинации ПКВ-13 у пациентов с СД составила 89,5% (95% доверительный интервал 65,5–96,8) по сравнению с 24,7% (95% доверительный интервал 10,4–48,7) у лиц без СД. Необходимо учесть тот факт, что такой высокой эффективности вакцинации не наблюдалось у больных с сердечно-сосудистыми, респираторными заболеваниями, курением или наличием других факторов риска [31].

Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать следующие выводы:

- использование вакцин ПКВ-13 и ППВ-23 у пациентов с ХОБЛ и СД 2 позволяет улучшить основные клинико-функциональные параметры в течение 1 года после им-

мунизации, однако долгосрочная эффективность получена только для ПКВ-13;

- включение вакцинопрофилактики ПКВ-13 в план ведения пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД 2 позволяет уменьшить степень выраженности одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы на протяжении как минимум 5 лет наблюдения;
- вакцинация с применением ПКВ-13 уменьшает риск развития таких нежелательных событий, как обострения ХОБЛ, пневмонии, госпитализации, и позволяет улучшить качество жизни и прогноз для пациентов;
- вакцинация может рассматриваться как инструмент контроля течения ХОБЛ и СД у пациентов с сочетанной патологией.

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.

Список сокращений

ИМТ – индекс массы тела
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПКВ-13 – полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина
 ППВ-23 – полисахаридная 23-валентная вакцина
 СД – сахарный диабет
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

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.

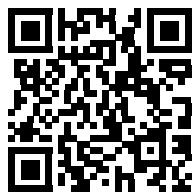
6-МШТ – тест с 6-минутной ходьбой
 ADO (Age, Dyspnea, Obstruction) – возраст, одышка, обструкция
 BODE (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise) – ИМТ, обструкция, одышка, физическая нагрузка
 DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation) – одышка, обструкция, курение, обострения
 mMRC – Modified Medical Research Council questionnaire

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. Accessed: 01.10.2020.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412. DOI:10.1183/09031936.06.00025805
3. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060. Available at: <http://www.who.int/healthinfo/global.burden.disease/projections/en/>. Accessed: 01.10.2020.
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 9th Edition. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/>. Accessed: 01.10.2020.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. Dedova II, Shestakovoi MV, Mayorovoi AYU. 10th ed. Moscow, 2021 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
6. Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010;33(1):55-60. DOI:10.2337/dc09-0880
7. Wells CE, Baker EH. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. *Eur Respir Soc*. 2013;59:117-34.
8. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. М., 2021 [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Klinicheskie rekomendatsii: Khronicheskai obstruktivnaia bolezni' legkikh. Moscow, 2021 (in Russian)].
9. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия. *РМЖ*. 2003;22:1205 [Avdeev SN. Exacerbation of COPD: the importance of the infectious factor and antibacterial therapy. *RMZh*. 2003;22:1205 (in Russian)].
10. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8-11. DOI:10.1513/pats.200404-032MS
11. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71-9. DOI:10.1136/thx.2009.129502
12. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. DOI:10.1093/ofid/ofu024
13. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018;28(2):185-92 [Ignatova GL, Antonov VN. Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2018;28(2):185-92 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192
14. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н., Гребнева И.В. Анализ влияния вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):54-9 [Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN, Grebneva IV. Analysis of the impact of vaccination of pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):54-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000424
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. 2018 report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Accessed: 01.10.2021.
16. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014;6:11-24 [Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYU, et al. Federal guidelines

- of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya*. 2014;6:11-24 (in Russian). DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
17. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Влияние вакцинации на динамику бронхиального и системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):29-33 [Ignatova GL, Antonov VN. Impact of vaccination on the course of bronchial and systemic inflammation in patients with COPD and CHD. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(3):29-33 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789329-33
18. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. 2-е изд. М.: ООО «АТМО», 2018 [Rukovodstvo po klinicheskoi immunologii v respiratornoi meditsine. Pod red. Kostinova MP, Chuchalina AG. 2-e izd. Moscow: ATMO, 2018 (in Russian)].
19. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med*. 2009;104(6):773-9. DOI:10.1183/09031936.00012408
20. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and Comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):73-83. DOI:10.1016/S2213-2600(12)70060-7
21. Fabbri LM. Smoking, Not COPD, as the Disease. *N Engl Med J*. 2016;374(19):1885-6. DOI:10.1056/NEJMe1515508
22. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM. COPD and Comorbidity. *Eur Respir Soc Monograph*. 2013;59. DOI:10.1183/1025448x.10000613
23. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваний. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2009 [Kostinov MP, Tarasova AA. Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii i gripa pri autoimmunnykh zabolevaniy. Rukovodstvo dlia vrachei. Guide for doctors. Moscow: MDV, 2009 (in Russian)].
24. Clement S, Braithwaite SS, Magel MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91. DOI:10.2334/diacare.27.2.553
25. Жук Е.А. Изменения иммунологических параметров при диабетическом кетоацидозе. Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. СПб., 2001; с. 68 [Zhuk EA. Izmeneniia immunologicheskikh parametrov pri diabeticheskom ketoatsidoze. Aktual'nye problemy sovremennoi endokrinologii: Materialy IV Vserossiiskogo kongressa endokrinologov. Saint Petersburg, 2001; p. 68 (in Russian)].
26. Лысенко Л.В. Диабетическая макро- и микроангиопатия легких. *Арх. патолог.* 1990;11:31-6 [Lysenko LV. Diabetic macro- and microangiopathy of the lungs. *Arch Patologii*. 1990;11:31-6 (in Russian)].
27. Колодова И.М., Лысенко Л.В., Салтыков Б.Б. Изменения в легких при сахарном диабете. *Арх. патолог.* 1982;7:35-40 [Kolodova IM, Lysenko LV, Saltykov BB. Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arch Patologii*. 1982;7:35-40 (in Russian)].
28. Муминов А.И., Шамирзоев Н.Х., Джаббаров Н.Д. Морфологические исследования слизистой оболочки носовой полости при сахарном диабете. *Вестн. отоларингологии*. 1980;4:39-42 [Muminov AI, Shamirzoev NK, Jabbarov ND. Morphological studies of the nasal mucosa in diabetes mellitus. *Vestn Otolaryngologii*. 1980;4:39-42 (in Russian)].
29. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The Association between Pneumococcal Pneumonia and Acute Cardiac Events. *Clin Infect Dis*. 2007;45:158-65. DOI:10.1086/518849
30. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70:984-9.
31. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017;35(34):4444-9. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.01.071

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2022



OMNIDOCTOR.RU