

Вакцинация как инструмент влияния на течение хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сахарным диабетом

Г.Л. Игнатова, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>

Е.В. Блинова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>, blinel@mail.ru

В.Н. Антонов, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Введение. Повторные обострения играют ведущую роль в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), способствуя увеличению числа госпитализаций, снижению вентиляционной функции легких, повышению летальных исходов.

Цель. Проанализировать клиническую эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в течение 5 лет наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты (n = 113) с ХОБЛ и СД2. Основными параметрами для оценки эффективности вакцинации явились количество обострений ХОБЛ, в т. ч. тяжелых, потребовавших госпитализации пациентов, частота развития пневмоний, динамика степени тяжести одышки с использованием модифицированной шкалы одышки (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), динамика изменений лабораторных показателей и прогностических индексов BODEX, e-BODE, DOSE, ADO, CODEX. Для вакцинопрофилактики использовалась пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина.

Результаты. Установлено, проведение вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ и СД2 позволяет не только достоверно снизить количество обострений ХОБЛ (в 2,7 раза), сократить частоту эпизодов развития внебольничной пневмонии (в 8 раз) и значительно уменьшить количество госпитализаций, но и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы с сохранением клинической эффективности в течение 5-летнего периода наблюдения. Динамика показателей прогностических индексов в группе вакцинированных пациентов достоверно подтверждает эффективность программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и выживаемость больных с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Выводы. Результаты проведенного исследования подтверждают, что вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции достоверно снижает риск развития таких нежелательных событий, как обострения ХОБЛ, пневмонии, госпитализации, и позволяет стабилизировать течение не только ХОБЛ, но и сопутствующего СД2 и тем самым улучшить прогноз для пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 2-го типа, вакцинопрофилактика, прогноз

Для цитирования: Игнатова ГЛ, Блинова ЕВ, Антонов ВН. Вакцинация как инструмент влияния на течение хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2023;17(20):36–43. <https://doi.org/10.21518/ms2023-338>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vaccination as a tool for influencing the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with diabetes mellitus

Galina L. Ignatova, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>

Elena V. Blinova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>, blinel@mail.ru

Vladimir N. Antonov, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>

South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Introduction. Repeated exacerbations play a leading role in the progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), contributing to an increase in the number of hospitalizations, a decrease in ventilation function of the lungs, and an increase in deaths.

Aim. To analyze the clinical efficacy of pneumococcal disease vaccine prophylaxis in patients with COPD in combination with type 2 diabetes mellitus (DM) during 5 years of follow-up.

Materials and methods. The study included patients (n = 113) with COPD and type 2 DM. The main parameters for evaluating the effectiveness of vaccination were the number of COPD exacerbations, including severe, requiring hospitalization of patients, the incidence of pneumonia, the dynamics of the severity of shortness of breath using the Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC, the volume of forced exhalation in 1 second (FEV₁), the dynamics of changes in laboratory indicators and prognostic indices BODEX, e-BODE, DOSE, ADO, CODEX. Pneumococcal conjugate 13-valent vaccine was used for vaccinoprophyllaxis.

Results. It has been established that vaccination against pneumococcal disease in patients with COPD and type 2 DM allows not only to significantly reduce the number of COPD exacerbations (by 2.7 times), reduce the frequency of episodes of community-acquired pneumonia (by 8 times) and significantly reduce the number of hospitalizations, but also stabilize the main functional indicators of the respiratory system while maintaining clinical effectiveness during the 5-year follow-up period. The dynamics of prognostic indices in the group of vaccinated patients reliably confirms the effectiveness of pneumococcal disease vaccine prophylaxis programs and the survival rate of patients with a combination of COPD and type 2 DM.

Conclusion. The results of the study confirm that the vaccine prophylaxis of pneumococcal infection significantly reduces the risk of such undesirable events as exacerbations of COPD, pneumonia, hospitalization, and allows to stabilize the course of not only COPD, but also concomitant type 2 diabetes mellitus and thereby improve the prognosis for patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, vaccinoprophyllaxis, prognosis

For citation: Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN. Vaccination as a tool for influencing the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-338>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время остается одной из значимых проблем глобального здравоохранения¹. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. ХОБЛ стала причиной летального исхода 3,22 млн человек, за период с 2007 по 2017 г. количество смертей выросло на 17,5% [1]. Эксперты GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) прогнозируют рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ в ближайшие десятилетия из-за продолжающегося воздействия факторов риска и старения населения планеты [2].

Доказано, что коморбидная патология у пациентов с ХОБЛ оказывает значительное негативное влияние на качество жизни больных, частоту обострений и выживаемость [3]. Результаты ряда эпидемиологических исследований демонстрируют, что СД2 не только является одним из частых коморбидных состояний при ХОБЛ, но отмечается рост распространенности сочетания данных заболеваний [4–6]. Доказано, что ХОБЛ на фоне СД протекает заметно тяжелее: выше частота обострений и госпитализаций, более выражены признаки дыхательной недостаточности, быстрее развивается тяжелая легочная гипертензия, значительное повышение смертности больных ХОБЛ при плохом контроле гликемии [7–9].

S. pneumoniae не только является ведущим возбудителем внебольничной пневмонии [10], но и выступает основным этиологическим фактором инфекционного обострения ХОБЛ [11]. Накопленный и мировой, и отечественный опыт использования программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13) убедительно доказывает ее эффективность у пациентов с ХОБЛ в сочетании с другими хроническими заболеваниями [12, 13].

Цель исследования – анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции в течение 5 лет у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты (n = 113), получавшие в 2013–2019 гг. лечение или наблюдение в ГБУЗ «Областная клиническая больница №4» и Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре г. Челябинска с установленным диагнозом «ХОБЛ» (на основании критериев GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2013–2019 гг.) и наличием сопутствующего СД2 в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (5-й выпуск, 2011 г.) и классификацией Всемирной организации здравоохранения (1999–2013 гг.). Критериями включения являлись подписанное информированное согласие на участие в исследовании, наличие клинических диагнозов ХОБЛ и СД2. Всем пациентам проводилась стандартная оценка демографических, антропометрических показателей, индекса массы тела (ИМТ) по общепринятой формуле, статуса и индекса курения, сбор жалоб и данных анамнеза на основании первичной медицинской документации. Степень выраженности одышки оценивалась с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского совета (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC) в баллах от 0 до 4. Оценка степени насыщения крови кислородом (SpO₂) проводилась с помощью пульсоксиметра Choice Mmed (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd.). Исследование функции внешнего дыхания проводилось в стабильную фазу заболевания при помощи спирографии с проведением бронходилатационного теста (спирограф Microlab, MicroMedical Ltd., Великобритания) в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [14]. Толерантность к физическим нагрузкам исследовалась при помощи теста с 6-минутной ходьбой (6-МШТ), пройденная дистанция использовалась при последующем расчете прогностических индексов. Лабораторные исследования проводились вне обострения ХОБЛ и включали оценку уровня глюкозы крови, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Для вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-reports>.

использовалась полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина (ПКВ-13). Длительность исследования составила 5 лет.

Основными параметрами анализа эффективности вакцинации являлись: ежегодная оценка количества обострений ХОБЛ, частота развития пневмоний, число госпитализаций, степень тяжести одышки (mMRC), функция внешнего дыхания (ОФВ₁), уровень маркеров воспаления (СРБ, фибриноген), показатели углеводного обмена (глюкоза крови, HbA1c).

Для оценки течения и выживаемости пациентов с ХОБЛ рассчитывались несколько многомерных прогностических индексов: BODEX (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exacerbations – ИМТ, обструкция, одышка, обострения), e-BODE (Exacerbations, Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise – обострения, ИМТ, обструкция, одышка, физическая активность), DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbations – одышка, обструкция, курение, обострения), ADO (Age, Dyspnea, Obstruction – возраст, одышка, обструкция). Индексы включали в себя следующие параметры:

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

Индекс коморбидности Charlson представляет собой систему оценки наличия тяжелых распространенных хронических заболеваний в соответствии с возрастом пациента. Сопутствующей патологии присваивается определенное количество баллов, из них 1 балл добавляется на каждое десятилетие возраста, если пациент старше 40 лет. Индекс CODEX еще один инструмент для оценки влияния сопутствующих заболеваний на прогноз у пациентов с ХОБЛ. Данный многомерный индекс включает в себя индекс коморбидности Charlson, степень

обструкции дыхательных путей, степень тяжести одышки и количество обострений ХОБЛ.

Включенные в исследование пациенты (n = 113) были разделены на две группы: 1-я группа (n = 57) – больные с сочетанием ХОБЛ и СД2, вакцинированные ПКВ13, средний возраст составил 60,23 года (95% доверительный интервал – ДИ 54,86; 65,6), 2-я группа (n = 56) – пациенты с ХОБЛ и СД2, отказавшиеся от проведения вакцинации, средний возраст 60,61 года (ДИ 95% 55,27; 65,95).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica (версия 10.0 для Windows) с возможностью выполнения параметрического и непараметрического анализа. Использовались методы описательной статистики. Оценка различий между группами и подгруппами проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Достоверными считались различия при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная сравнительная характеристика наблюдаемых групп представлена в *табл. 1*.

Включенные в данное исследование группы пациентов были сопоставимы по возрасту, ИМТ, интенсивности курения, продолжительности и тяжести течения ХОБЛ, а также длительности СД2. Обращает на себя внимание, что СД был выявлен у пациентов, уже имеющих ХОБЛ.

Ведущими анализируемыми параметрами для оценки клинической эффективности вакцинопрофилактики в данном исследовании являлись частота обострений ХОБЛ и пневмоний, а также количество связанных с этими состояниями госпитализаций. Отличительной особенностью сочетанного течения ХОБЛ и СД2 является наличие частых тяжелых обострений, зачастую требующих госпитализации в отделения не только пульмонологического или терапевтического профиля, но и реанимации и интенсивной терапии. В группе вакцинированных пациентов через 1 год наблюдения в 2,7 раза снизилось число обострений ХОБЛ, а к 5-му году наблюдения – в 2,3 раза по сравнению с исходными показателями (*табл. 2*). Частота эпизодов развития пневмоний при проведении вакцинации против пневмококковой инфекции сократилась в 8 раз в первый год, а к концу пятилетнего периода наблюдения – в 5,3 раза (*табл. 2*). Снижение частоты обострений и количества пневмоний сопровождалось достоверным уменьшением числа госпитализаций пациентов, прошедших вакцинацию ПКВ13: в 1-й год в 8,1 раза, через 5 лет – 3,8 раза по сравнению с исходными данными (*табл. 2*).

В группе невакцинированных больных ХОБЛ с сочетанием с СД2 на фоне увеличения количества тяжелых обострений ХОБЛ, пневмоний и госпитализаций к концу пятого года наблюдения в 100% случаев были зарегистрированы летальные исходы. В структуре основных причин смерти в 55,4% (у 31 пациента) преобладали сердечно-сосудистые события: острый инфаркт миокарда с развитием кардиогенного шока, фатальные нарушения ритма сердца, тромбоэмболия легочной артерии.

● **Таблица 1.** Общая характеристика групп пациентов

● **Table 1.** General characteristics of patient groups

Показатель	ХОБЛ + СД2 + ПКВ13	ХОБЛ + СД2 без вакцинации
	1-я группа	2-я группа
Число пациентов, n	57	56
Возраст, годы (95% ДИ)	60,23 (54,86; 65,6)	60,61 (55,27; 65,95)
ИМТ, кг/м ² (95% ДИ)	31,3 (29,22; 33,38)	31,28 (29,15; 33,41)
Стаж ХОБЛ, лет (95% ДИ)	6,82 (5,68; 7,96)	6,96 (5,6; 8,32)
Стаж СД2, лет (95% ДИ)	5,67 (4,28; 7,06)	5,74 (3,93; 7,55)
II стадия (GOLD)	9 (15,8%)	9 (16,1%)
III стадия (GOLD)	41 (71,9%)	39 (69,6%)
IV стадия (GOLD)	7 (12,3%)	8 (14,3%)
ИК, пачка/лет	40,81 (35,55; 46,07)	40,97 (35,66; 46,28)

Примечание. ИК – индекс курения.

● **Таблица 2.** Динамика частоты обострений ХОБЛ, пневмоний и госпитализаций
 ● **Table 2.** Changes in exacerbation frequency in COPD, pneumonia and hospitalizations

Группа	Число пациентов, п	Число умерших, п	Количество обострений ХОБЛ в год						Количество пневмоний в год						Количество госпитализаций в год					
			Исходно		1-й год		Через 5 лет		Исходно		1-й год		Через 5 лет		Исходно		1-й год		Через 5 лет	
			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		2		3		1		2		3		1		2		3	
1-я	57	2	112	1 964,9	41	719,3	49	890,1	32	561,4	4	70,2	6	109,1	65	1 140,4	8	140,4	17	309,1
2-я	56	56	110	1 964,3	168	3 294,1			31	553,6	38	745,1			63	1 125	72	1 411,8		
Достоверность различий между группами					$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$				$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$				$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$	

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, р – достоверность различий между группами.

На втором месте причиной летального исхода явилась тяжелая внебольничная пневмония – 26,8% (у 15 больных). В остальных случаях непосредственной причиной смерти была прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность – 17,85%. В группе прошедших вакцинацию ПКВ13 за 5 лет наблюдения умерли два пациента в результате прогрессирования легочно-сердечной недостаточности.

Для анализа клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции проводилась оценка степени выраженности одышки (mMRC) и тяжести бронхиальной обструкции по показателю $ОФВ_1$. В группе вакцинированных пациентов уровень одышки достоверно снизился в первый год наблюдения и оставался таковым в течение 5 лет наблюдения (табл. 3). Уменьшение тяжести одышки после иммунизации ПКВ13 подтверждалось и положительной динамикой $ОФВ_1$: статистически значимое улучшение бронхиальной проходимости фиксировалось уже в первый год после вакцинации с сохранением достигнутого уровня в течение 5 лет. Одновременно с уменьшением выраженности одышки и стабилизацией функции внешнего дыхания наблюдалось достоверное увеличение степени насыщения крови кислородом (SpO_2), что свидетельствует о замедлении прогрессирования дыхательной недостаточности в данной группе наблюдения. В группе больных, отказавшихся от вакцинации, отмечалось не только нарастание тяжести одышки

с одновременным снижением $ОФВ_1$, но и значимое прогрессирование дыхательной недостаточности (табл. 3).

В настоящее время имеются доказательства, что именно хроническое системное воспаление является основным патофизиологическим фактором, объединяющим ХОБЛ и СД [15, 16]. В настоящем исследовании были проанализированы лабораторные показатели состояния углеводного обмена (концентрация глюкозы в крови, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)) и маркеры системного воспаления (концентрация С-реактивного белка (СРБ), уровень фибриногена, содержание ИЛ-6).

Для сочетанного течения ХОБЛ и СД2 характерно наличие частых, нередко тяжелых обострений, что сопровождается высоким уровнем таких маркеров системного воспаления, как СРБ и фибриноген. В группе вакцинированных пациентов через 1 год отмечается достоверное снижение показателей СРБ и фибриногена с сохранением в течение 5 лет наблюдения (табл. 4). Снижение частоты инфекционных обострений благоприятно отразилось на состоянии углеводного обмена – статистически значимо улучшились показатели гликемии и содержание HbA1c в течение всего периода наблюдения (табл. 5).

Многомерные прогностические индексы широко используются для оценки течения и выживаемости пациентов ХОБЛ в отдаленном периоде наблюдения. Индекс BODE продемонстрировал хорошее прогностическое значение во многих исследованиях [17, 18], однако

● **Таблица 3.** Клинико-функциональные показатели в исследуемых группах
 ● **Table 3.** Clinical and functional test scores in the study groups

Показатель	ХОБЛ + СД2 + ПКВ13			ХОБЛ + СД2 без вакцинации			p
	1-я группа (n = 57)			2-я группа (n = 56)			
	Исходно	1-й год	Через 5 лет	Исходно	1-й год	Через 5 лет	
	1	2	3	4	5	6	
Степень одышки, баллы (95% ДИ)	2,94 (2,69; 3,19)	2,26 (2,02; 2,5)	2,72 (2,4; 3,04)	2,92 (2,53; 3,31)	3,43 (2,93; 3,93)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
ОФВ ₁ , % (95% ДИ)	38,83 (32,64; 45,02)	40,93 (35,63; 46,23)	40,27 (34,14; 46,4)	38,64 (32,29; 44,99)	23,47 (17,56; 29,38)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
SpO ₂ , % (95% ДИ)	93,69 (93,45; 93,93)	95,01 (94,9; 95,12)	94,67 (94,53; 94,81)	93,56 (93,41; 93,71)	90,94 (90,64; 91,24)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$

Примечание. $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду; SpO_2 – степень насыщения крови кислородом.

● **Таблица 4.** Динамика лабораторных показателей в исследуемых группах

● **Table 4.** Changes in laboratory test results in the study groups

Показатель	ХОБЛ + СД2 + ПКВ13			ХОБЛ + СД2 без вакцинации			p
	1-я группа (n = 57)			2-я группа (n = 56)			
	Исходно	1-й год	Через 5 лет	Исходно	1-й год	Через 5 лет	
	1	2	3	4	5	6	
Глюкоза крови, ммоль/л (95% ДИ)	9,95 (8,92; 10,98)	7,4 (6,64; 8,16)	7,9 (7,07; 8,73)	9,87 (8,66; 11,08)	10,94 (9,14; 12,74)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
НbA1C, % (95% ДИ)	8,2 (8,02; 8,38)	7,75 (7,54; 7,96)	7,81 (7,64; 7,98)	8,27 (7,99; 8,55)	8,49 (8,36; 8,62)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
СРБ, мг/л (95% ДИ)	6,93 (5,87; 7,99)	5,08 (4,79; 5,37)	5,36 (4,76; 5,96)	6,94 (5,83; 8,05)	7,92 (6,71; 9,13)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
Фибриноген, г/л (95% ДИ)	4,89 (4,56; 5,22)	4,45 (4,24; 4,66)	4,57 (4,28; 4,86)	4,88 (4,62; 5,14)	5,19 (4,85; 5,53)		$p_{1-2,3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$
ИЛ-6, пг/мл (95% ДИ)	14,3 (10,53; 18,07)		6,87 (5,59; 8,15)				$p_{1-3} < 0,05$

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ПКВ13 – полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина; НbA1C – гликированный гемоглобин; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ДИ – доверительный интервал; p – достоверность различий.

● **Таблица 5.** Динамика прогностических индексов в исследуемых группах

● **Table 5.** Changes in prognostic indices in the study groups

Индекс	Исходно		1-й год		Через 5 лет	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
BODEX	5,7 (4,54; 6,86)	5,72 (4,29; 7,15)	4,94 (3,75; 6,13)	8,1 (7,18; 9,02)	5,5 (3,99; 7,01)	
e-BODE	7,96 (7,03; 8,89)	7,92 (7,01; 8,83)	5,28 (4,43; 6,13)	8,79 (7,85; 9,73)	5,64 (4,7; 6,58)	
DOSE	5,38 (4,44; 6,32)	5,36 (4,13; 6,59)	3,3 (2,27; 4,33)	7,23 (6,33; 8,13)	4,19 (3,21; 5,17)	
ADO	4,88 (3,84; 5,92)	4,83 (3,81; 5,85)	4,23 (3,33; 5,13)	5,77 (4,82; 6,72)	4,68 (3,63; 5,73)	
ИК Charlson	7,34 (6,16; 8,52)	7,69 (6,53; 8,85)	7,78 (6,71; 8,85)	8,6 (7,71; 9,49)	8,5 (7,47; 9,53)	
CODEX	6,59 (5,36; 7,82)	6,52 (5,28; 7,76)	5,26 (4,21; 6,31)	7,09 (5,78; 8,4)	5,53 (4,37; 6,69)	
Достоверность различий	$p_{1-2} < 0,05$					

Примечание. BODE (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise) – ИМТ, обструкция, одышка, физическая активность; e-BODE (Exacerbation, Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise) – обострения, ИМТ, обструкция, одышка, физическая активность; DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation) – одышка, обструкция, курение, обострения; ADO (Age, Dyspnea, Obstruction) – возраст, одышка, обструкция; ИК Charlson – индекс коморбидности Charlson; CODEX (Comorbidity, Obstruction, Dyspnea, Exacerbations) – индекс коморбидности, обструкция, одышка, обострения.

не учитывает частоту обострений ХОБЛ, которые играют важную роль в естественном течении заболевания. В настоящее время предложены модификации индекса BODE, такие как BODEX и e-BODE, которые показали более высокую прогностическую ценность у больных ХОБЛ [19]. В группе пациентов, прошедших вакцинацию ПКВ13, зарегистрировано достоверное снижение анализируемых индексов в первый год с сохранением тенденции в течение 5 лет наблюдения.

Особое внимание уделяется коморбидным состояниям при ХОБЛ, т. к. они в значительной мере влияют на прогноз пациентов. Исходно у всех наблюдаемых пациентов были зафиксированы высокие показатели индекса коморбидности Charlson и увеличение в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о прогрессировании и ХОБЛ, и СД2. Индекс CODEX используется для оценки влияния сопутствующих заболеваний на прогноз больных ХОБЛ. В группе вакцинированных

ПКВ13 пациентов индекс CODEX достоверно ниже как в первый год, так и в течение пяти лет по сравнению с исходным уровнем. Динамика представленных многомерных прогностических индексов доказывает позитивное влияние использования вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции на прогноз и выживаемость пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время сопутствующий СД рассматривается как одна из основных причин тяжелого течения ХОБЛ [20]. Доказано, что хроническая гипергликемия способствует увеличению частоты инфекционных обострений, является фактором риска развития внебольничной пневмонии, приводит к росту острых коронарных событий и смерти больных с ХОБЛ [21, 22]. В представленной работе клиническое течение ХОБЛ в сочетании

с СД2 характеризовалось частыми повторными обострениями, развитием внебольничных пневмоний и госпитализациями на фоне высокого уровня активности системного воспаления и декомпенсации углеводного обмена, что согласуется с результатами отечественных и международных исследований [20, 23, 24].

Обострения у пациентов с ХОБЛ не только являются основным поводом обращения больных за медицинской помощью, что ведет к существенным экономическим расходам, но и оказывают негативное влияние на прогрессирование заболевания [25, 26]. Каждое последующее обострение, особенно тяжелое, сопровождающееся госпитализацией пациента, связано с неблагоприятным прогнозом в отношении выживаемости, в связи с чем предупреждение инфекционных обострений ХОБЛ является критически важным аспектом при ведении пациентов с данной патологией [11, 27]. Для пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 профилактика инфекционных обострений особенно значима, т. к. именно хроническая гипергликемия является существенным фактором повышенной склонности к инфекциям у данной категории пациентов [28]. Установлено, что наличие сопутствующей гипергликемии связано с худшим прогнозом при обострении ХОБЛ: риск смерти увеличивается на 7–15% на каждый 1 ммоль/л увеличения уровня глюкозы в крови [21, 29]. Плохой гликемический контроль напрямую связан с ухудшением основных функциональных показателей (ОФВ₁, ФЖЕЛ), что способствует прогрессированию дыхательной недостаточности, однако данные изменения могут улучшиться всего через 3 мес. после коррекции гипергликемии [22]. Проведенное исследование наглядно продемонстрировало, что использование ПКВ13 у пациентов с ХОБЛ и СД2 позволяет достоверно не только снизить количество обострений ХОБЛ (в 2,7 раза), сократить частоту эпизодов развития внебольничной пневмонии (в 8 раз) и значительно уменьшить количество госпитализаций с сохранением клинической эффективности в течение 5-летнего периода наблюдения, но и улучшить показатели углеводного обмена на фоне снижения инфекционной нагрузки, что, в свою очередь, приводит к стабилизации функционального состояния респираторной системы.

Системное воспаление является ведущим патогенетическим механизмом, способствующим прогрессированию как ХОБЛ, так и СД. На фоне хронической гипергликемии происходит угнетение клеточного и гуморального иммунитета, усиление системного воспалительного ответа за счет избыточной продукции маркеров воспаления, в первую очередь СРБ, и провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 [6]. При каждом повторном обострении ХОБЛ высокие уровни маркеров воспаления (СРБ, фибриноген, ИЛ-6) способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Применение вакцины против пневмококковой инфекции позволяет не только достоверно снизить частоту респираторных инфекций, но и повлиять на уровень системного воспаления, а следовательно, уменьшить вероятность развития кардиоваскулярных осложнений и улучшить выживаемость пациентов ХОБЛ в сочетании с СД2, в то время

как в группе не получивших вакцинацию ПКВ13 увеличение частоты тяжелых обострений ХОБЛ и пневмоний сопровождалось нарастанием активности системного воспаления и плохим гликемическим контролем СД, что в 100% случаев привело к летальным исходам к пятому году наблюдения.

Фундаментальным доказательством эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у лиц с СД стали данные исследования CAPITA, в котором эффективность ПКВ13 в отношении внебольничных пневмоний (вакцин-специфических серотипов) составила 89,5% (ДИ 65,5–96,8) [12]. В настоящее время необходимость вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции лиц с СД отражена в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых» (2022 г.) [28, 30].

Анализ маркеров прогрессирования и прогноза у пациентов ХОБЛ имеет большое клиническое значение. Многомерные индексы имеют хорошее прогностическое значение и широко используются для оценки течения ХОБЛ и выживаемости пациентов при длительном наблюдении [31, 32]. Учитывая тот факт, что обострения и коморбидные заболевания являются неотъемлемой составляющей ХОБЛ, прогностические индексы, включающие частоту обострений (BODEX, e-BODE, DOSE) и значимую сопутствующую патологию (CODEX), позволяют точнее оценить степень прогрессирования и прогноз для пациентов с ХОБЛ. Динамика показателей прогностических индексов в группе вакцинированных пациентов достоверно подтверждает эффективность программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и выживаемость больных с сочетанием ХОБЛ и СД2.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- клиническое течение ХОБЛ в сочетании с СД2 характеризуется частыми обострениями ХОБЛ, высоким риском развития внебольничной пневмонии, повторными госпитализациями, что влечет за собой значительное увеличение количества летальных исходов;
- использование ПКВ13 у пациентов с ХОБЛ и СД2 оказывает позитивное влияние на основные клинико-функциональные и лабораторные показатели на протяжении 5 лет наблюдения;
- вакцинация ПКВ13 приводит к достоверному снижению риска развития обострений ХОБЛ, пневмоний и госпитализаций, что позволяет стабилизировать течение не только ХОБЛ, но и сопутствующего СД2 и тем самым улучшить прогноз для пациентов;
- вакцинация против пневмококковой инфекции может быть использована как эффективный инструмент для контроля течения ХОБЛ у больных с СД2.



Поступила / Received 08.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2023
Принята в печать / Accepted 18.09.2023

Список литературы / References

- Halpin DMG, Vogelmeier CF, Agusti A. Lung Health for All: Chronic Obstructive Lung Disease and World Lung Day 2022. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(6):669–671. <https://doi.org/10.1164/rccm.202207-1407ED>.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>.
- Manzotti E, Barclay L, Patel A, Hurst J. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(5):647–662. <https://doi.org/10.1586/ers.11.62>.
- Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of Comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2010;80(2):112–119. <https://doi.org/10.1159/000281880>.
- Ho T-W, Huang C-T, Ruan S-Y, Tsai Y-J, Lai F, Yu C-J. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease – The impact on mortality. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175794>.
- Park SS, Perez Perez JL, Perez Gandara B, Agudelo CW, Rodriguez Ortega R, Ahmed H et al. Mechanisms linking COPD to Type 1 and 2 diabetes mellitus: Is there a relationship between Diabetes and COPD? *Medicina.* 2022;58:1030. <https://doi.org/10.3390/medicina58081030>.
- Rambaran K, Bhagan B, Ali A, Ali F, Toolsie S, Lobin R et al. High prevalence of diabetes mellitus in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease in Trinidad, West Indies. *Turk Thorax J.* 2019;20(1):12–17. <https://doi.org/10.5152/TurkThoraxJ.2018.18036>.
- Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology.* 2010;15(6):918–922. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01781.x>.
- Недомолкина СА, Золоедов ВИ, Великая ОВ. Цитокины у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2018;20(2):75–78. <https://doi.org/10.26787/nydra-2226-7425-2018-20-2>.
- Nedomolkina SA, Zolozedov VI, Velikaya OV. Cytokines in patients with COPD in combination with type 2 diabetes mellitus. *Health and Education Millennium.* 2018;20(2):75–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydra-2226-7425-2018-20-2>.
- Harboe ZB, Dably T, Weinberger DM. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Invasive Pneumococcal Disease Incidence and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1066–1073. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu524>.
- Halpin DM, Miravittles M, Metzendorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2891–2908. <https://doi.org/10.2147/COPD.S139470>.
- Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. 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):4444–4449. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.071>.
- Игнатова ГЛ, Антонов ВН. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекцией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2018;28(2):185–192. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192>.
- 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):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192>.
- Чучалин АГ, Айсанов ЗР, Чикина СЮ, Черняк АВ, Калманова ЕН. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;(6):11–24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
- Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYU, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya.* 2014;(6):11–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
- Rogliani P, Luca D. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. *COPD Res Pract.* 2015;1:3. <https://doi.org/10.1186/s40749-015-0005-y>.
- Miller J, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013;107(9):1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.001>.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005–1012. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(5):692–699. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.005>.
- Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1269–1274. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138507>.
- Peng Y, Zhong GC, Wang L, Guan L, Wang A, Hu K et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Pulmon Med.* 2020;20(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1178-y>.
- Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM et al. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61(4):287–289. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.051029>.
- Lin CS, Liu CC, Yeh CC, Chang Y, Chung C, Lane H et al. Diabetes risks and outcomes in chronic obstructive pulmonary disease patients: two nationwide population-based retrospective cohort studies. *PLoS ONE.* 2017;12(8):e0181815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181815>.
- Glaser S, Kruger S, Merkel M, Bramlage P, Herth JFJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes Mellitus: A Systematic Review of the Literature. *Respiration.* 2015;89:253–264. <https://doi.org/10.1159/000369863>.
- Будневский АВ, Ромашов ББ, Полякова НВ, Малыш ЕЮ. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета. *Терапия.* 2016;1(5):36–41. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/32592>.
- Budnevskiy AV, Romashov BB, Polyakova NV, Malyshev EYu. Topical issues of pathogenesis, clinic and treatment of combination of chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus. *Therapy.* 2016;1(5):36–41. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/32592>.
- Arkhipov V, Arkhipova D, Miravittles M, Lazarev A, Stukalina E. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3255–3262. <https://doi.org/10.2147/COPD.S142997>.
- Lee J, Jung HM, Kim SK, Yoo KH, Jung K, Lee SH et al. Factors associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, based on big data analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):6679. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43167-w>.
- Костинов МП, Рыжов АА, Магаршак ОО, Жирова СН, Протасов АД, Ерофеев ЮВ и др. Клинические аспекты эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у проживающих в Западно-Сибирском регионе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2014;86(3):28–33. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31441>.
- Kostinov MP, Ryzhov AA, Magarshak OO, Zhirona SN, Protasov AD, Erofeev YuV et al. 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. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;86(3):28–33. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31441>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Викулова ОК, Галстян ГР и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021;24(1 Suppl.):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th ed. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1 Suppl.):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Koskela HO, Salonen PH, Romppanen J, Niskanen L. A history of diabetes but not hyperglycemia during exacerbation of obstructive lung disease has impact on long-term mortality: a prospective, observational cohort study. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006794. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006794>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. *Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации.* 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2.
- Corlateanu A, Plahotniuc A, Corlateanu O, Botnaru V, Bikov A, Mathioudakis AG et al. Multidimensional indices in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2021;185:106519. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106519>.
- Motegi T, Jones RC, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J Chron Obstr Pulm Dis.* 2013;8:259–271. <https://doi.org/10.2147/COPD.S42769>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Л. Игнатова
 Концепция и дизайн исследования – Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов
 Написание текста – Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова
 Сбор и обработка материала – Е.В. Блинова, В.Н. Антонов
 Обзор литературы – Е.В. Блинова
 Перевод на английский язык – Е.В. Блинова
 Анализ материала – Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов
 Статистическая обработка – Е.В. Блинова, В.Н. Антонов
 Редактирование – Г.Л. Игнатова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Л. Игнатова

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina L. Ignatova
 Study concept and design – Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova, Vladimir N. Antonov
 Text development – Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova
 Collection and processing of material – Elena V. Blinova, Vladimir N. Antonov
 Literature review – Elena V. Blinova
 Translation into English – Elena V. Blinova
 Material analysis – Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova, Vladimir N. Antonov
 Statistical processing – Elena V. Blinova, Vladimir N. Antonov
 Editing – Galina L. Ignatova
 Approval of the final version of the article – Galina L. Ignatova

Информация об авторах:

Игнатова Галина Львовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64
Блинова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, старший научный сотрудник Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; blinel@mail.ru
Антонов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, ведущий сотрудник Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Information about the authors:

Galina L. Ignatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Internal Medicine, Institute of Additional Professional Education, Director of Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia
Elena V. Blinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine, Institute of Additional Professional Education, Senior Research Associate of Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; blinel@mail.ru
Vladimir N. Antonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Internal Medicine, Institute of Additional Professional Education, Lead Research Associate of Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia