

# Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом

Г.Л. Игнатова<sup>1</sup>, Е.В. Блинова<sup>1</sup>, С.В. Струч<sup>✉2</sup>, М.А. Сырочкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Пфайзер Инновации», Москва, Россия;

<sup>3</sup>«Пфайзер», Офаким, Израиль

## Аннотация

В статье впервые приведен достаточно полный обзор основных аспектов эпидемиологии и клинических особенностей инфекционной патологии, в частности внебольничных пневмоний, как коморбидных иотягшающих состояний у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2-го типов. Рассмотрены факторы риска и патогенетические паттерны развития инфекционных процессов, а также особая этиологическая роль пневмококковой инфекции в данной группе пациентов. Особое внимание уделено возможностям и подходам к первичной профилактике вакциноуправляемых инфекций как причин развития внебольничных пневмоний и инвазивных заболеваний у больных сахарным диабетом с обзором международных исследований, рекомендаций и отечественного опыта по иммунизации против пневмококковой инфекции.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, внебольничные пневмонии, пневмококковая инфекция, вакцинация

**Для цитирования:** Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Струч С.В., Сырочкина М.А. Риск развития внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом. Терапевтический архив. 2022;94(3):448–453. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201447

REVIEW

## Risk of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: Review

Galina L. Ignatova<sup>1</sup>, Elena V. Blinova<sup>1</sup>, Svetlana V. Struch<sup>✉2</sup>, Maria A. Syrochkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

<sup>2</sup>Medical Department Vaccines, Pfizer, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Medical Department Vaccines, Pfizer, Ofaqim, Israel

## Abstract

The article for the first time provides a relatively comprehensive overview of the main aspects of the epidemiology and clinical features of infectious pathology, i.e., community-acquired pneumonia, as comorbid and aggravating conditions in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Risk factors and pathogenetic patterns of infectious processes development, as well as the special etiological role of pneumococcal infection in this group of patients, are considered. Particular attention is paid to the possibilities of and approaches to the primary prevention of vaccine-preventable infections as the causes of the development of community-acquired pneumonia and invasive diseases in patients with diabetes mellitus with a review of international studies, guidelines, and local experience data in pneumococcal infection immunization.

**Keywords:** diabetes mellitus, community-acquired pneumonia, pneumococcal infection, vaccination

**For citation:** Ignatova GL, Blinova EV, Struch SV, Syrochkina MA. Risk of community acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: Review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):448–453. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201447

Внебольничная пневмония (ВБП) по-прежнему относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний и является одной из ведущих причин госпитализации и смертности во всем мире [1, 2]. Согласно данным официальной статистики, заболеваемость ВБП в Российской Федерации в 2019 г. среди взрослых составила 410 на 100 тыс. населения [3].

Результаты зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что заболеваемость ВБП у взрослых (≥18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1–11,6‰, в старших возрастных группах – 25–44‰ [4, 5]. В США ежегодно регистрируется 5–6 млн случаев ВБП, из них более

1,5 млн человек нуждаются в госпитализации [6, 7]. При этом у лиц с сахарным диабетом (СД) заболеваемость ВБП в 3 раза выше по сравнению со средними показателями во взрослой популяции (до 1808 на 100 тыс. населения) [7].

По информации экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. пневмония и другие инфекции нижних дыхательных путей были наиболее смертельной группой инфекционных заболеваний, заняв 4-ю строчку в списке ведущих причин смерти [8]. Наличие сопутствующих заболеваний повышает риск развития ВБП и ассоциируется с более высокой летальностью [9].

В настоящее время одно из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний при ВБП – СД. По дан-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Струч Светлана Васильевна – канд. мед. наук, ст. мед. менеджер, Медицинский отдел, ООО «Пфайзер Инновации». Тел.: +7(985)622-78-52; e-mail: sveta.struch@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9178-9734

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и ДТПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Блинова Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и ДТПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0003-2507-5941

Сырочкина Мария Александровна – канд. мед. наук, мед. дир. образовательных программ по вакцинам, «Пфайзер». ORCID: 0000-0002-6856-2371

✉ Svetlana V. Struch. E-mail: sveta.struch@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9178-9734

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

Elena V. Blinova. ORCID: 0000-0003-2507-5941

Maria A. Syrochkina. ORCID: 0000-0002-6856-2371

ным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 г. превысила 463 млн человек. Согласно прогнозам IDF, к 2030 г. СД будут страдать 578 млн человек, а к 2045 г. – 700 млн человек [10]. Как и во всех странах мира, в РФ отмечается значимый рост распространенности СД. В Федеральном регистре СД на 01.01.2021 в России на диспансерном учете состоят 4,8 млн человек (3,23% населения), из них: 92,5% (4,43 млн) – СД 2-го типа (СД 2), 5,5% (265,4 тыс.) – СД 1-го типа (СД 1) и 2% (99,3 тыс.) – другие типы СД [11]. По результатам Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2, более 1/3 пациентов с СД 2 (36%) находятся в стадии декомпенсации заболевания (гликированный гемоглобин –  $HbA_{1c} > 8\%$ ) [12].

### Распространенность ВБП у пациентов с СД

Инфекционные заболевания не относятся к непосредственным осложнениям СД, однако их распространенность и клиническое значение столь велики, что необходимо знать основные особенности течения и терапевтические подходы у пациентов с данной хронической нозологией. На фоне СД инфекции нередко протекают молниеносно, требуя диагностической настороженности со стороны врачей любых специальностей. С другой стороны, инфекционные процессы при СД могут иметь склонность к торпидному и малосимптомному течению, вследствие чего пациенты не получают своевременной необходимой терапии.

По результатам различных эпидемиологических исследований, риск развития ВБП на фоне СД возрастает в 1,3–1,5 раза, а риск госпитализаций – в 1,3–1,8 раза [13–15]. В популяционном исследовании с дизайном «случай-контроль» риск первичной госпитализации по причине ВБП среди 34 239 пациентов с диагностированным ранее СД был в 1,26 раза выше (95% доверительный интервал – ДИ 1,21–1,31) по сравнению с контрольной группой [14]. При СД 1 скорректированный показатель относительного риска (ОР) составил 4,43 (95% ДИ 3,40–5,77), а при СД 2 – 1,23 (95% ДИ 1,19–1,28). Исследователи установили взаимосвязь между ненадлежащим контролем гликемии, длительностью СД и риском развития ВБП, требующей госпитализации. Так, наличие СД в течение 10 лет и более в 1,37 раза (95% ДИ 1,28–1,47) увеличивало риск госпитализаций, связанных с ВБП. На этот показатель также оказывал влияние уровень  $HbA_{1c}$ : ОР в сравнении с контрольной группой составил 1,22 (95% ДИ 1,14–1,30) у пациентов с  $HbA_{1c} < 7\%$  и 1,60 (95% ДИ 1,44–1,76) – у лиц с  $HbA_{1c} \geq 9\%$  [14].

Пневмонии на фоне СД отличаются более высоким риском осложнений, таких как бактериемия, экссудативный плеврит и эмпиема плевры, склонность к затяжному течению и длительной декомпенсации углеводного обмена вплоть до развития диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного гипергликемического состояния [13]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о повышении риска осложнений и тяжести ВБП у пациентов с СД [16]. В многоцентровом проспективном когортном исследовании, проведенном в Германии и включавшем 6891 пациента, летальность среди больных ВБП с СД в течение 90 дней составила 14% (скорректированный ОР 1,88; 95% ДИ 1,42–2,47), а у пациентов без СД, но с высоким уровнем глюкозы сыворотки крови на момент госпитализации – 10% (ОР 1,72; 95% ДИ 1,33–2,23) по сравнению с 3% у лиц с нормальным уровнем глюкозы. Пациенты с остро возникшей гипергликемией (концентрация глюкозы в сы-

воротке крови 6,00–10,99 ммоль/л) при госпитализации имели значительно более высокий риск летального исхода в течение 90 дней (ОР 1,56; 95% ДИ 1,22–2,01,  $p < 0,001$ ), который возрастал до 2,37 (95% ДИ 1,62–3,46;  $p < 0,001$ ) при повышении уровня глюкозы  $\geq 14$  ммоль/л. Кроме того, в данном исследовании отмечен значительно более высокий уровень общей летальности пациентов с СД по сравнению с лицами без СД (ОР 2,47; 95% ДИ 2,05–2,98;  $p < 0,001$ ) [16].

Результаты исследования J. Kogum и соавт. также свидетельствуют о том, что высокий уровень глюкозы сыворотки крови при госпитализации по поводу ВБП является предиктором летального исхода как у пациентов с ранее диагностированным СД, так и без него: скорректированный по уровню глюкозы ( $\geq 14$  ммоль/л) риск летального исхода составил 1,46 (95% ДИ 1,01–2,12) и 1,91 (95% ДИ 1,40–2,61) соответственно [14].

Метаанализ результатов 97 проспективных исследований, включавших около 820 900 пациентов, показал, что больные СД имеют в 1,67 раза (95% ДИ 1,45–1,92) более высокий риск смерти от пневмонии, чем лица без СД. ОР других инфекционных заболеваний (исключая пневмонию) при СД достигает 2,39 (95% ДИ 1,95–2,93). Почти у 1/2 больных СД, по тем или иным причинам госпитализированных в отделение реанимации, имеются острые инфекции, повышен риск внутрибольничной бактериемии, сопровождающейся 50% летальностью. Смертность больных СД в случае развития сепсиса в 3,3 раза выше, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии – в 3,7 раза, в стационаре в целом – в 2,7 раза больше, чем при отсутствии СД [17].

### Особенности течения инфекционных заболеваний на фоне СД

Ключевым механизмом повышенной склонности к инфекциям у пациентов с СД выступает гипергликемия, которая является результатом нарушения секреции и/или действия инсулина [11]. Установлена корреляция параметров воспаления с любой степенью нарушения углеводного обмена и дисфункцией многочисленных защитных механизмов. При высокой концентрации глюкозы в крови усиливается системный воспалительный ответ из-за избыточного образования свободных радикалов, усиленной экспрессии цитокинов и других медиаторов воспаления [18]. С увеличением стажа СД усугубляются изменения в иммунном статусе пациента, что увеличивает вероятность развития тяжелых инфекционных заболеваний. Недостаточный метаболический контроль при СД приводит к снижению концентрации иммуноглобулина (Ig)G и А, фракции С4В компонента, общего числа Т-лимфоцитов, CD4, CD8, CD16, CD25 [19]. Большое значение для пациентов с СД имеют дефекты полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов: снижаются их адгезивные и бактерицидные свойства, нарушаются хемотаксис, фагоцитоз, киллинг, кислородная активность, апоптоз [19]. При превышении гликемии выше 11,1 ммоль/л отмечается дисфункция лейкоцитов [20]. Отмечено, что в течение последующих за кетоацидозом 3 нед количественные и функциональные нарушения Т- и В-клеточного иммунитета и моноцитов сохраняются, что обуславливает риск присоединения инфекций, особенно во время пребывания в стационаре [18].

Качество жизни пациентов с СД во многом определяется наличием и выраженностью хронических осложнений, которые могут поражать все органы и ткани, включая дыхательную систему. В последние годы получены убедительные свидетельства о поражении респираторной системы

при СД. Это сложный процесс, в котором задействованы несколько факторов: изменения со стороны звеньев иммунной системы, микро- и макроангиопатии, изменение фармакокинетики антибактериальных препаратов.

### Изменения в респираторной системе при СД

Поздние осложнения СД (микро- и макроангиопатии) в настоящее время хорошо изучены с разных позиций. Имеются данные о значительных морфологических изменениях сосудов легких при СД [21].

Диабетическая микроангиопатия в легких проявляется такими же изменениями, как и в других органах. Однако по сравнению с сосудистым руслом других органов, особенно почек, эти процессы в легочной ткани имеют рассеянный характер, в связи с чем остаются компенсированными и проявляются в определенных условиях, например при инфекциях респираторного тракта [22]. Следствием диабетической микроангиопатии в легких являются склероз сосудов микроциркуляторного русла и альвеолярных перегородок, развитие центрилобулярной эмфиземы. В работе И.М. Колодовой и соавт. показано, что диабетическая микроангиопатия развивается в капиллярах альвеолярных перегородок, артериолах легких и плевры [23], и для нее характерны плазморагия, утолщение базальных мембран и гиалиноз сосудов. В исследовании Л.В. Лысенко показано, что специфической особенностью диабетической ангиопатии является липидоз клеток системы легочной артерии и клеток, продуцирующих сурфактант и осуществляющих фагоцитоз [22]. Автор выделяет и макроангиопатию легких у больных СД, крайним выражением которой является липогранулематоз стенок артерий мышечного типа, приводящий к тромбозу артерий. Легочная гемодинамика у больных СД изучена недостаточно. Отмечено, что у пациентов с диабетом значительно повышена распространенность легочной эмболии и легочной гипертензии [24]. Увеличение давления в легочной артерии у больных СД свидетельствует об изменениях в микрососудах паренхимы легких. Сужение капилляров альвеолярных перегородок и артериол легких, обнаруживаемые морфологически, может приводить к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии [23].

Результаты немногочисленных исследований, посвященных изучению функционального состояния респираторной системы у пациентов с СД, порой противоречивы. Тем не менее в большинстве работ обращается внимание на ухудшение вентиляционной функции легких у больных диабетом, причем исследования последних лет все чаще акцентируют внимание на ключевой роли гипергликемии в патогенезе ухудшения параметров функции внешнего дыхания [25]. Впервые связь между гипергликемией и изменением параметров функции внешнего дыхания, а именно снижение величины объема фосированного выдоха за 1-ю секунду, отметили в 1989 г. Р. Lange и соавт. [26]. Некоторые авторы считают, что у больных СД имеются нормальные или незначительно сниженные легочные объемы и диффузионная способность легких, но уменьшена растяжимость легочной ткани [27]. В других исследованиях выявлены снижение диффузионной способности легких и рестриктивные нарушения у пациентов с хронической гипергликемией, при этом пациенты с нормальным уровнем глюкозы были подвержены этим изменениям в меньшей степени [28, 29].

Дополнительным фактором повышенной восприимчивости к инфекциям пациентов с СД является склонность к катаболическим процессам, что приводит к ослаблению

регенерационной способности всех тканей и снижению барьерной функции слизистых оболочек. У большинства больных под влиянием метаболических нарушений, свойственных СД, отмечается атрофия слизистой оболочки верхних дыхательных путей [30]. Изучение мукоцилиарного клиренса, являющегося основным защитным механизмом дыхательных путей, продемонстрировало достоверное снижение этого показателя при СД [31]. Так, время назального мукоцилиарного клиренса у пациентов с СД было в 2,5 раза больше, чем у здоровых, а рН носового секрета повышался до  $7,96 \pm 0,75$  (норма –  $6,43 \pm 0,67$ ) [32].

Таким образом, высокой восприимчивости пациентов с СД к респираторным инфекциям и более тяжелому их течению способствуют не только нарушения иммунного ответа, но и широкий спектр морфологических, структурных и функциональных изменений легочной ткани.

Всего 30–50% случаев ВБП установленной этиологии приходится на долю *Streptococcus pneumoniae* [4]. Особенно высок риск развития пневмококковой инфекции у лиц в возрасте 65 лет и старше с СД. Данные ретроспективного когортного исследования, проведенного с использованием 3 баз данных обращений за медицинской помощью (США, 2006–2010 гг.), продемонстрировали в 3,8 раза более высокий риск развития инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) и в 4,3 раза больший риск пневмококковой пневмонии у лиц с СД в возрасте 65 лет и старше в сравнении с 18–49-летними [33].

Актуальной проблемой в мире является рост антибиотикорезистентности пневмококков к антибактериальным препаратам. Среди *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории РФ, отмечен высокий уровень устойчивости к ко-тримоксазолу (33,7%) и тетрациклину (33,1%). Уровень устойчивости пневмококков к бензилпенициллину и ампициллину в последние годы также несколько вырос (6,0 и 14,3% резистентных изолятов соответственно). Частота *S. pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону, составила 5,4% [34]. К наиболее неблагоприятным тенденциям последнего 10-летия следует отнести быстрый рост устойчивости к макролидным антибактериальным препаратам, в отдельных регионах этот показатель превышает 30% [34]. Опасность этой инфекции еще больше усиливается при постоянно растущей резистентности пневмококка к антибактериальным препаратам [35].

### Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у лиц с СД

На сегодняшний день основным средством сдерживания пневмококковой инфекции остается вакцинопрофилактика. У взрослых пациентов применяются 2 типа пневмококковых вакцин: полисахаридная 23-валентная (ППВ23) и полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ13).

В основе действия полисахаридных вакцин лежит Т-независимый иммунный ответ. При таком механизме иммунного ответа выработанная защита недолговременна и не способствует развитию иммунной памяти, защита от мукосальных инфекций сомнительная, не защищает от носительства пневмококка – основного фактора передачи возбудителя [36, 37].

В основе действия конъюгированных вакцин лежит Т-зависимый иммунный ответ с формированием иммунной памяти. В результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем формируется качественно другой по сравнению с ППВ иммунный ответ. Т-клетки обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител,

преимущественно с IgM и IgG2 на IgG1, связанные с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки, а также для родственного созревания и выработки В-клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител с высокой опсонофагоцитарной активностью при последующей вакцинации ПКВ. Вакцина вводится однократно, необходимость ревакцинации не установлена [38].

Клинические исследования иммуногенности и профиля безопасности ПКВ13 и ППВ23 продемонстрировали значимо более высокую функциональную активность антител (ОФА) после вакцинации ПКВ13 для большинства входящих в вакцину серотипов [39]. Обе вакцины зарекомендовали себя как имеющие установленный профиль безопасности [40].

В популяционном ретроспективном когортном исследовании (Тайвань) сравнивали заболеваемость ИПИ у пациентов пожилого возраста (75 лет и старше) с диабетом ( $n=33\,395$ ). В группе лиц, вакцинированных ППВ23, на 20% был ниже риск ИПИ в сравнении с невакцинированными (скорректированный ОР 0,86, 95% ДИ 0,78–0,94) [41].

В 2017 г. опубликовано ретроспективное когортное исследование, проведенное в Великобритании, в котором оценили эффективность вакцинации ППВ23 у лиц с СД по электронным медицинским записям за период с 1997 по 2011 г. ( $n=190\,492$ , 65 лет и старше). Эффективность вакцинации относительно ВБП составила 22% (95% ДИ 11–31%) в течение 1-го года после вакцинации, но быстро снизилась: через 1–4 года эффективность составляла 8% (95% ДИ 1–15%), через 5 лет количество пневмоний в группе привитых пациентов было аналогично заболеваемости среди пациентов, не имеющих вакцинации [42].

Доказательством эффективности защиты ПКВ13 от пневмококковых инфекций пожилых лиц, в том числе с диабетом, стали данные крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного исследования (CARITA). В исследование включены 84 496 участников (из них 5211 – лица с СД) в возрасте 65 лет и старше, получивших ПКВ13 (Превенар®13) или плацебо. Средний период наблюдения составил 3,97 года. В исследовании ПКВ13 продемонстрировала 75% вакцин-специфичную эффективность относительно ИПИ (ВС-ИПИ) и 45,5% – относительно ВБП, вызванной вакцин-специфичными серотипами (ВС-ВБП) [43]. Позже был проведен ретроспективный анализ данных исследования CARITA с определением эффективности ПКВ13 у лиц с хронической патологией (СД, заболеваниями сердца, легких и т.д.). У лиц с диабетом эффективность Превенар®13 (ПКВ13) в отношении ВБП (вакцин-специфичных серотипов) составила 89,5% (ДИ 65,5–96,8), при этом сохранялся защитный эффект в течение всего периода наблюдения [44].

Для ПКВ13 также продемонстрирована эффективность в реальной клинической практике в рамках крупного популяционного проспективного исследования («случай-контроль» с отрицательным контролем внутри когорты взрослых в возрасте 65 лет и старше. В исследование включались взрослые пациенты, проживающие в г. Луисвилл, штат Кентукки, США, и госпитализированные с ВБП (2015–2016 гг.). Всего в исследование включены 2034 пациента, из них 32% имели диабет. В данном исследовании продемонстрирован на 73% более низкий риск госпитализаций по поводу ВБП у вакцинированных ПКВ13 в сравнении с невакцинированными [45].

В последние годы отмечается рост распространенности сочетания хронической obstructивной болезни легких (ХОБЛ) и СД. Риск развития ХОБЛ у больных СД составляет до 22%, в то время как риск формирования СД при ХОБЛ возрастает до 40–100% [46, 47]. В 2019 г. опубликованы результаты одноцентрового проспективного исследования по оценке клинической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ13 у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2, в которое вошли 309 пациентов в возрасте 65 лет и старше, период наблюдения составил 3 года [48]. В данной работе показано, что включение вакцинопрофилактики ПКВ13 в план ведения больных с ХОБЛ в сочетании с СД 2 позволяет в 9,5 раза сократить количество ВБП в течение 3 лет. Кроме того, после вакцинации ПКВ13 отмечено улучшение показателей углеводного обмена и липидного профиля у коморбидных пациентов [48].

С учетом особенностей формирования иммунного ответа двух типов пневмококковых вакцин, полученных в клинических исследованиях иммуногенности, а также данных клинической эффективности и данных реальной клинической практики с экспертами определены схемы вакцинации лиц, имеющих повышенный риск развития пневмококковой инфекции, к которым относятся и пациенты с СД.

По мнению экспертов в РФ, оптимальной схемой вакцинации лиц с диабетом принята последовательная вакцинация: первой вводится пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (ПКВ13) для высокого антительного ответа и формирования клеток длительной иммунной памяти, а затем, с интервалом 1 год, для бустеризации и расширения спектра серотипов вводится полисахаридная вакцина (ППВ23) [49].

Вакцинация лиц с СД также определена в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД, 10-й выпуск [11]. Экспертами рекомендуется обеспечить стандартно рекомендуемую вакцинацию взрослых пациентов с СД в соответствии с национальным календарем прививок и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям для профилактики заболевания гриппом, пневмококковой инфекцией, гепатитом В, новой коронавирусной инфекцией. При этом иммунизацию против пневмококковой инфекции можно проводить в течение всего года. Кроме общих противопоказаний к вакцинации (острые заболевания, период обострения хронического заболевания, острые аллергические реакции на любые компоненты вакцины) определены дополнительные противопоказания к вакцинации пациентов с СД: острые осложнения СД (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние, лактатацидоз), а также указано на осторожность при проведении вакцинации пациентам с выраженной декомпенсацией СД [11].

## Заключение

Таким образом, пневмококковые инфекции можно рассматривать как самостоятельный фактор риска ухудшения течения и как осложнения СД 1 и 2. Множественные патогенетические факторы ведут к тесной коморбидности СД и ВБП, а также инвазивных инфекций пневмококковой этиологии, что создает потенциал утяжеления течения данных коморбидных состояний. В настоящее время существуют возможности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, эффективность которой доказана в клинических исследованиях и на практике.

Надеемся, что данный обзор поможет врачам расширить свои знания в области проблем пневмококковой инфекции у лиц, живущих с диабетом, и приблизит момент принятия пациентом решения о вакцинации.

**Раскрытие интересов.** Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. С.В. Струч, М.А. Сырочкина являются сотрудниками медицинского отдела компании «Пфайзер». В статье отражено личное мнение авторов.

**Disclosure of interest.** Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova claims the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article. Svetlana V. Struch, Maria A. Syrochkina are employees of the Medical Department of Pfizer. The article reflects the personal opinion of the authors.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: 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.

#### Список сокращений

ВБП – внебольничная пневмония  
ДИ – доверительный интервал  
ИПИ – инвазивная пневмококковая инфекция  
ОР – относительный риск  
ПКВ13 – полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина  
ППВ23 – полисахаридная 23-валентная вакцина

СД – сахарный диабет  
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин  
Ig – иммуноглобулин

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации: Внебольничная пневмония у взрослых. М., 2021 [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Mezhrayonal'naya assotsiatsiya po klinicheskoi mikrobiologii i antimikrobnoi khimioterapii. Klinicheskie rekomendatsii: Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Wroe PC, Finkelstein JA, Ray GT, et al. Aging population and future burden of pneumococcal pneumonia in the United States. *J Infect Dis.* 2012;205(10):1589-92. DOI:10.1093/infdis/jis240
3. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. М., 2020 [Zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2019 godu s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni. Statisticheskie materialy. Moscow, 2020 (in Russian)].
4. 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
5. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1642-50. DOI:10.1086/425615
6. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med.* 2010;122(2):130-41. DOI:10.3810/pgm.2010.03.2130
7. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806-12. DOI:10.1093/cid/cix647
8. World Health Organization. The top 10 causes of death: 2019 updated. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. Accessed: 09.12.2020.
9. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2003;138(2):109-18. DOI:10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00012
10. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 9th Ed. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/> Accessed: 09.12.2020.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. М., 2021 [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. II Dedov, MV Shestakova, A.Yu. Maiorov. 10th ed. Moscow, 2021 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
12. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., и др. Фармакоэпидемиологические аспекты мониторинга здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты Российского наблюдательного многоцентрового эпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД 2. *Сахарный диабет.* 2016;19(6):443-56 [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, et al. Assessing routine health-care pattern for type 2 diabetes mellitus in Russia: the results of pharmacoepidemiological study (FORSAIT-DM2). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):443-56 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM8146
13. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infections disease hospitalization and outcome. *Diabetologia.* 2007;50(3):549-54. DOI:10.1007/s00125-006-0570-3
14. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1541-5. DOI:10.2337/dc08-0138
15. Bruns AH, Oesterheert JJ, Cucciolillo MC, et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(5):763-8. DOI:10.1111/j.1469-0691.2010.03296.x
16. Lepper HM, Ott S, Nuesch E, et al. German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose level for predicting death in patients admitted to hospital for community-acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344(5):3397. DOI:10.1136/bmj.e3397
17. Kondapally Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk cause-specific death. The emerging risk factors collaboration. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829-41. DOI:10.1056/NEJMoa1008862
18. 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)].
19. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2009 [Kostinov MP, Tarasova AA. Vaksino profilaktika pnevmokokkovoï infektsii i gripa pri autoimunnykh zabolvaniyakh. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: MDV, 2009 (in Russian)].

20. Clement S, Braithwaite SS, Magel MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91. DOI:10.2337/diacare.27.2.553
21. Verrotti A, Loiacono G, Mohn A, et al. New in sights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:811-8. DOI:10.1530/EJE-09-0710
22. Лысенко Л.В. Диабетическая макро- и микроангиопатия легких. *Арх. патол. 1990;11:31-6* [Lysenko LV. Diabetic macro- and microangiopathy of the lungs. *Arch. patologii*. 1990;11:31-6 (in Russian)].
23. Колодова И.М., Лысенко Л.В., Салтыков Б.Б. Изменения в легких при сахарном диабете. *Арх. патол. 1982;7:35-40* [Kolodova IM, Lysenko LV, Saltykov B. Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arch. patologii*. 1982;7:35-40 (in Russian)].
24. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *CHEST*. 128(5):3568-71. DOI:10.1378/chest.128.5.3568
25. Zhang RH, Zhou JB, Cai YM, et al. Non-linear association between diabetes mellitus and pulmonary function: a population-based study. *Respir Res*. 2020;21(1):292. DOI:10.1186/s12931-020-01538-2
26. Lange P, Groth S, Kastrup J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir*. 1989;2:4-19.
27. Mancini M, Filippelli G, Seghieri, et al. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes. *Chest*. 1999;115(6):1553-62. DOI:10.1378/chest.115.6.1553
28. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, et al. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci*. 2001;322(3):127-32. DOI:10.1097/00000441-200109000-00003
29. Boulbou MS, Gourgouliaris KI, Klisiaris VV, et al. Diabetes mellitus and lung function. *Med Princ Pract*. 2003;12(2):87-91. DOI:10.1159/000069118
30. 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)].
31. Yue W. Nasal mucociliary clearance in patients with diabetes mellitus. *J Laryngol Otol*. 1989;103(9):853-5. DOI:10.1017/s0022215100110291
32. Sachdeva A, Sachdeva O, Gualti S, et al. Nasal mucociliary clearance & mucus pH in patients with diabetes mellitus. *Indian J Med Res*. 1993;98:265-68.
33. 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
34. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., и др. Антибиотико-резистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(3):230-7 [Ivanchik NV, Chagaryan AN, Sukhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study “PEHASus 2014–2017”. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):230-7 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmasc.2019.3.230-237
35. Белошитский Г.В., Королева И.С., Миронов К.О. Фенотипическая и генотипическая характеристика штаммов пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(3):216-66 [Beloshitsky GV, Koroleva IS, Mironov KO. Phenotypic and genotypic characteristics of pneumococcal strains isolated from patients with pneumococcal meningitis. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;13(3):216-66 (in Russian)].
36. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(2):83-100. DOI:10.1038/s41577-020-00479-7
37. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Под ред М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М., 2018 [Rukovodstvo po klinicheskoi immunologii v respiratornoi meditsine. Pod red. MP Kostinova, AG Chuchalina. Moscow, 2018 (in Russian)].
38. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19-34 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Pulmonologiya*. 2019;29(1):19-34 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
39. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364-74. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.02.002
40. Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2198-206. DOI:10.1080/21645515.2015.1030550
41. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e4064. DOI:10.1097/MD.0000000000004064
42. McDonald HI, Thomas SL, Millett ER, et al. Do influenza and pneumococcal vaccines prevent community-acquired respiratory infections among older people with diabetes and does this vary by chronic kidney disease? A cohort study using electronic health record. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5:e000332. DOI:10.1136/bmjdc-2016-000332
43. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas V, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25. DOI:10.1056/NEJMoa1408544
44. 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
45. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1498-506. DOI:10.1093/cid/ciy312
46. 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
47. Wells CE, Baker EH. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. *Eur Respir Soc Monograph*. 2013;59:117-34.
48. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н., и др. Анализ влияния вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):49-54 [Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN, et al. Analysis of the effect of vaccine prevention of pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):49-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000424
49. Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П., и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=19860&download=1> Ссылка активна на 11.02.2022 [Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, et al. Immunization of adults. Guidelines. Moscow: NMITS TPM, 2020. Available at: <http://nasci.ru/?id=19860&download=1>. Accessed: 11.02.22 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2022



OMNIDOCTOR.RU