

Анализ эффективности совместной или последовательной вакцинации пневмококковыми и гриппозными вакцинами у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, Е.В. Блинова

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

Резюме

Одной из чрезвычайно важных проблем ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является предотвращение обострений. В статье приводятся данные о клинической и экономической эффективности совместной вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар-13 (ПКВ13) и гриппозной вакциной Совигрипп у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 153 пациента, которые разделены на три группы наблюдения. Первую группу ($n=53$) составили больные, вакцинированные ПКВ13. Вторая группа – 51 пациент, вакцинированный ПКВ13 и гриппозной вакциной, одновременно или с интервалом не более 2 нед. В третью группу наблюдения ($n=49$) вошли не вакцинированные пациенты. Период наблюдения – 1 год.

Результаты и обсуждение. Комбинированная вакцинопрофилактика пневмококковой конъюгированной и гриппозной вакцинами позволяет уменьшить степень клинических нарушений и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы на достоверно меньшем уровне, по сравнению с моновакцинацией только пневмококковой вакциной. Одномоментная вакцинопрофилактика ПКВ13 и гриппозной вакциной позволяет уменьшить риск неблагоприятных событий при ХОБЛ, снизить число обострений, связанных с этим госпитализацией пациентов и количество случаев развития пневмоний.

Заключение. Сочетанная вакцинация с применением двух вакцин позволяет минимизировать расходы системы здравоохранения, при этом экономия бюджета может достигать в среднем 80–83% в год, или 26 967 – 28 001 руб. из расчета на одного пациента, страдающего ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, вакцинопрофилактика, конъюгированная вакцина, гриппозная вакцина.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В. Анализ эффективности совместной или последовательной вакцинации пневмококковыми и гриппозными вакцинами у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 12–17. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000205

Analysis of the effectiveness of joint or sequential vaccination with pneumococcal and influenza vaccines in patients with chronic obstructive pulmonary disease

G.L. Ignatova, V.N. Antonov, E.V. Blinova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

One of the extremely important problems of managing patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is to prevent exacerbations. The article presents data on the clinical and economic efficiency of joint vaccine prevention of conjugate pneumococcal vaccine Prevenar 13 (PCV13) and SOVIGRIPP flu vaccine in patients with COPD.

Material and methods. 153 patients were included in the study. They were divided into three groups. The first group ($n=53$) – consisted of patients who were vaccinated with PCV13. The second group ($n=51$) included patients who were vaccinated with PCV13 and influenza vaccine simultaneously or with an interval of not more than 2 weeks. The third group ($n=49$) included not vaccinated patients. The observation period is 1 year.

Results and discussion. Combined vaccine prevention of pneumococcal conjugate and influenza vaccines reduces the degree of clinical impairment and stabilizes the main functional parameters of the respiratory system at a significantly lower level compared to monovaccination with only pneumococcal vaccine. Single-stage vaccination with PCV13 and influenza vaccine reduces the risk of adverse events in COPD, reduces the number of exacerbations associated with this hospitalization of patients and the incidence of pneumonia.

Conclusion. Combined vaccination with the use of two vaccines minimizes the costs of the health care system. The budget savings can reach an average of 80–83% per year or up to 26 967 – 28 001 rubles per patient with COPD.

Keywords: COPD, vaccine prophylaxis, conjugate vaccine, influenza vaccine.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V. Analysis of the effectiveness of joint or sequential vaccination with pneumococcal and influenza vaccines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 12–17. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000205

АГ – артериальная гипертензия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ЗЩЖ – заболевания щитовидной железы
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела

ОФВ1 – форсированный объем выдоха за первую секунду
СД – сахарный диабет
ФВД – функция внешнего дыхания
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается глобальной проблемой мирового здравоохранения [1, 2]. Различные эпидемиологические исследования демон-

стрируют неуклонный рост как заболеваемости, так и смертности при развитии данной нозологии [3]. В информационном бюллетене Всемирной организации здравоохра-

нения (ВОЗ) от 1 декабря 2017 г. подчеркивается, что, по данным Исследования глобального бремени болезни, в 2016 г. распространенность ХОБЛ в мире была на уровне 251 млн случаев. По оценкам, 3,17 млн человек в мире умерли от этого заболевания в 2015 г., что составило почти 5% всех случаев смерти в мире в этом году [4]. В популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России в рамках программы GARD и включавшем 7164 человека, распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами в нашей стране находится на уровне 21,8%, а в общей популяции – 15,3% [3].

Одной из чрезвычайно важных проблем ведения пациентов с ХОБЛ является предотвращение обострений. В Федеральных клинических рекомендациях 2016 г. данному факту уделяется особое внимание. В частности, сказано, что развитие обострений – это характерная черта течения ХОБЛ. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному (до нескольких недель) ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни пациентов и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. Более того, обострения ХОБЛ сопровождаются декомпенсациями сопутствующих хронических заболеваний. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти пациентов. В первые 5 дней от начала обострения риск развития острого инфаркта миокарда повышается более чем в 2 раза [2]. Обострения ХОБЛ чаще всего имеют сезонный характер и ассоциированы со вспышками вирусных респираторных инфекций (рис. 1) [5].

Грипп характеризуется сезонными вспышками, часто с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Известно также, что это является причиной значительного количества вторичных бактериальных инфекций. *Streptococcus pneumoniae* – основной возбудитель, вызывающий вторичную бактериальную пневмонию после гриппа [6].

Федеральные клинические рекомендации и GOLD-2016 подчеркивают необходимость проведения вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции всем без исключения пациентам с диагнозом ХОБЛ [2].

Цель исследования. Провести анализ клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар-13 (ПКВ13) и гриппозной вакциной Совигрипп у больных с ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование включено 153 пациента мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в Областной клинической больнице №3 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2017–2018 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD-2017 [7]. Средний возраст исследуемых групп составил 61,17 [95% доверительный интервал (ДИ) 54,31–72,34] года. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования – пульсоксиметрия; спирография на

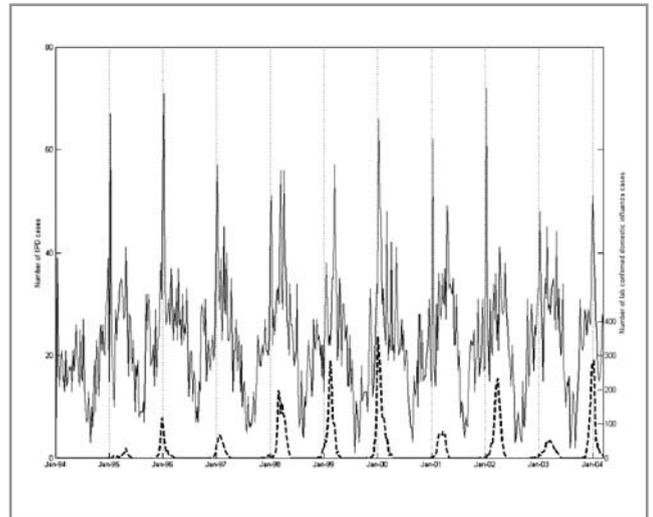


Рис. 1. Соотношение заболеваемости гриппом и пневмококковыми инфекциями (адаптировано из [6]).

аппарате Microlab (MicroMedical Ltd, Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreenBody (Jaeger, Германия).

Основными конечными точками наблюдения для оценки эффективности явились: динамика баллов по mMRC, объем выдоха в первую секунду (ОФВ1), количество обострений, госпитализаций, число развития пневмоний. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (Medical Research Council, MRC, C. Fletcher, 1952) в баллах от 0 до 4 [8]. Проводился 6-минутный тест ходьбы [9]. Рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела в килограммах} / (\text{рост в метрах})^2.$$

Проанализирован прогностический оценочный индекс BODE [1], который широко применяется для оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией и представляет собой мультипараметрическую систему балльной оценки состояния пациента с ХОБЛ, позволяющую предсказывать риск летального исхода от любой причины и от легочной патологии. Включает оценку следующих четырех параметров:

- 1) ограничение воздушного потока (ОФВ1);
- 2) пройденная дистанция в 6-минутном тесте ходьбы;
- 3) степень одышки по шкале mMRC;
- 4) ИМТ.

Расчет индекса производится следующим образом. Определяются величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл. Далее все баллы суммируются. Итоговое значение может находиться в диапазоне от 0 до 10.

Для вакцинопрофилактики использовались 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13 и гриппозная инактивированная субъединичная вакцина Совигрипп («Микроген», Россия) сезона 2017–2018 гг. Период наблюдения составил 1 год.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты разделены на три группы наблюдения. Первую группу ($n=53$) со-

Сведения об авторах:

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования

Блинова Елена Владимировна – к.м.н., доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования

Контактная информация:

Антонов Владимир Николаевич – к.м.н., доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования; тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Таблица 1. Сочетанные заболевания в группах наблюдения

Группа	Пациенты с ХОБЛ, n (%)					
	без сопутствующих заболеваний	ИБС	ХСН	АГ	СД	ЗЩЖ
1-я (n=53)	33 (62,2)	18 (33,9)	16 (30,2)	19 (35,8)	11 (20,7)	2 (3,7)
2-я (n=51)	30 (58,8)	19 (37,2)	17 (33,3)	16 (31,3)	13 (25,5)	2 (3,9)
3-я (n=49)	28 (57,4)	18 (36,3)	15 (30,6)	16 (32,6)	12 (24,5)	1 (2,1)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ЗЩЖ – заболевания щитовидной железы.

Таблица 2. Клинико-функциональные показатели в процессе наблюдения

Группа	Число пациентов (n)	Степень одышки, баллы (95% ДИ)		ОФВ1, % (95% ДИ)		p
		исходно	1 год	исходно	1 год	
		1	2	3	4	
1-я	53	2,91 (2,12–3,65)	1,47 (0,95–2,03)	48,76 (44,54–53,32)	57,03 (53,17–60,55)	$p_{3-4}<0,05$
2-я	51	2,92 (2,21–3,69)	1,43 (0,91–2,01)	51,41 (46,9–55,92)	58,44 (45,92–62,03)	$p_{3-4}<0,05$
3-я	49	3,07 (2,41–3,74)	2,98 (2,49–3,58)	49,96 (41,23–58,65)	49,16 (44,12–53,82)	
Достоверность различий между группами		$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$				

ставили больные, вакцинированные ПКВ13. Вторая группа – 51 пациент, вакцинированный ПКВ13 и гриппозной вакциной, одномоментно или с интервалом ≤ 2 нед. В третью группу (n=49) наблюдения вошли пациенты с ХОБЛ, наблюдавшиеся в городском пульмонологическом центре, но по разным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми и гриппозными вакцинами.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica для Windows версии 13 (StarSoft Inc., США). Использовался t-test, с неравными дисперсиями, 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Все три группы сопоставимы по возрастному составу и структуре степени тяжести. При анализе сочетанных заболеваний получены следующие результаты, которые отражены в **табл. 1**.

Как видно из представленного материала, более 50% пациентов во всех трех группах имели сочетанную патологию. Сопутствующие заболевания утяжеляют течение ХОБЛ, непосредственным образом влияя на основные клинико-функциональные показатели и проявления воспаления, как местного, так и системного [10]. Кроме того, представляет интерес, как влияет наличие нескольких сочетанных или конкурирующих заболеваний на эффективность проводимой вакцинации. Вопросы вакцинопрофилактики у пациентов с ИБС и ХСН представлены в предыдущих исследованиях и публикациях авторов [11].

Основные клинико-функциональные показатели, оцениваемые в течение 1 года наблюдения, – уровень одышки, определяемый в баллах по шкале mMRC, и динамика ОФВ1, при проведении исследования функции внешнего дыхания (ФВД). Данные показатели являются достаточно чувствительными и традиционно используются для динамического анализа состояния респираторной системы пациента. У больных, вакцинированных ПКВ13, одышка статистически достоверно снизилась к первому году наблюдения, такая же динамика отмечена и у пациентов, вакцинированных гриппозной и пневмококковой вакцинами. В то же время

у непривитых лиц различий в уровне одышки в течение года наблюдения не отмечено. Данные приведены в **табл. 2**.

Уровень функциональных показателей, в частности ОФВ1, имел однонаправленные изменения с уровнем одышки во всех трех группах наблюдения. При этом изменения данного показателя, по сравнению с группой непривитых, имели статистически значимые значения. Функциональные показатели пациентов с вакцинацией двумя вакцинами показали статистически недостоверную тенденцию к увеличению, по сравнению с аналогичными значениями у больных на фоне вакцинации только ПКВ13. Период наблюдения в 1 год и ограниченное по времени влияние действия гриппозной вакцины не позволяют сделать выводы о долгосрочном прогнозе относительно динамики данного показателя.

Следующими контрольными точками наблюдения явились частота обострений и пневмоний и количество связанных с ними госпитализаций. Среди вакцинированных пациентов в обеих группах через год наблюдения отмечается снижение числа обострений: в группе вакцинированных только пневмококковой вакциной с 55 до 12 случаев (в 4,6 раза), в группе с двойной вакцинацией – с 54 до 6 эпизодов обострений (в 6 раз). Разница составила 33%. В группе невакцинированных количество обострений ХОБЛ не изменилось.

Госпитализации, связанные с обострением ХОБЛ, выглядели следующим образом: в обеих группах вакцинированных пациентов отмечалось значительное снижение числа госпитализаций – 9 против 50 при вакцинации ПКВ13 (0,17 на одного пациента) и 7 против 51 в случае ПКВ13 + гриппозная вакцина (0,13 на одного пациента). Таким образом, количество случаев госпитализации при комбинированной вакцинации на 20% меньше, чем при моновакцинации ПКВ13. Число госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ, в группе непривитых осталось практически на исходном уровне.

Одним из основных показателей эффективности вакцинации служило количество пневмоний на фоне течения ХОБЛ. В течение первого года наблюдения после вакцинации ПКВ13 отмечалось снижение числа случаев в 6 раз – 2 эпизода против 12 исходно. В группе с вакцинацией пневмококковой и гриппозной вакцинами зарегистрирован 1 случай развития пневмонии против 13 исходно. Разница между

1-й и 2-й группами составила 50%. У больных без вакцинации количество пневмоний составило 14 случаев в первый год против 15 исходно (табл. 3).

Одним из сопутствующих заболеваний, сдерживающих применение вакцинации в широкой терапевтической практике, является СД. Настороженность как врачей, так и самих пациентов по поводу возможных декомпенсаций или колебания уровня глюкозы крови зачастую приводит к необоснованному отказу от вакцинации. В то же время данная группа пациентов занимает достаточно значимое место в популяции. Проведен анализ динамики уровня глюкозы и декомпенсаций СД у пациентов всех трех групп до и после проведенной вакцинации. Основные результаты представлены в табл. 4. Вакцинация не влияет на колебания уровней глюкозы у вакцинированных пациентов. При этом обращает на себя внимание то, что даже при совместном применении и гриппозной, и пневмококковой вакцины не отмечаются изменения показателей гликемического профиля. При этом, наряду со стабилизацией обострений ХОБЛ, отмечается тенденция к снижению неблагоприятных событий и при СД. Учитывая недостаточное количество наблюдений, изучение данного вопроса будет продолжено в дальнейшем.

Кроме того, в исследовании рассчитан и проанализирован прогностический оценочный индекс BODE до и после вакцинации. Индекс BODE имеет большую предсказательную точность, чем ОФВ1. На основании показателя данного индекса можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ. Градации риска: низкий – 0–3 балла, средний –

4–6 баллов и высокий – 7–10 баллов (табл. 5). На основании приведенных данных видно, что у пациентов, вакцинированных ПКВ13, имеется достоверное снижение прогностического индекса до 2,42 в первый год, т. е. вакцинация привела к снижению риска неблагоприятных исходов по причине ХОБЛ. Подобная же динамика, только еще более выраженная, отмечалась в группе с комбинированной вакцинацией – уменьшение индекса BODE до 2,13 балла. В группе невакцинированных пациентов показано незначительное снижение прогностического индекса с 4,78 до 4,59, вероятно, за счет коррекции базисной терапии.

Экономическая оценка применения ПКВ13 и противогриппозной вакцины. Учитывая полученные результаты по значимому снижению числа обострений и заболеваний ХОБЛ и пневмонией, также оценен экономический эффект, достигаемый на фоне вакцинации. Предполагали, что, несмотря на дополнительные расходы на вакцинацию больных ХОБЛ с применением ПКВ13 и противогриппозной вакцины, в конечном итоге на фоне снижения числа госпитализаций будет достигнут позитивный экономический эффект. Расчеты проводили в пересчете на одного пациента, при этом учитывали, что стоимость дозы ПКВ13 составляет 1550 руб., дозы Совигрипп – 255 руб., стоимость законченного случая лечения обострения ХОБЛ – 23 332 руб., стоимость законченного случая лечения пневмонии – 29 206 руб. Результаты расчетов, включающие суммарные расходы на вакцинацию и лечение обострений в пересчете на одного пациента, представлены на рис. 2.

Таблица 3. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний

Группа	Число пациентов	Количество обострений ХОБЛ, в год		Количество госпитализаций, в год		Количество пневмоний, в год		Достоверность различий
		исходно	1 год	исходно	1 год	исходно	1 год	
		1	2	3	4	5	6	
1-я	53	55	12	50	9	12	2	$p_{1-2}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$ $p_{5-6}<0,05$
2-я	51	54	9	51	7	13	1	$p_{1-2}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$ $p_{5-6}<0,05$
3-я	49	54	54	54	53	15	14	
Достоверность различий между группами			$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$		$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$		$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	

Таблица 4. Уровни глюкозы и количество декомпенсаций СД у пациентов с диагнозом СД

Группа	Число пациентов	Уровень глюкозы в крови, моль/л (95% ДИ)			Количество декомпенсаций СД, в год		
		исходно	1 мес	1 год	исходно	1 мес	1 год
		1	2	3	4	5	6
1-я	11	6,9 (5,3–7,8)	7,1 (5,6–7,9)	6,9 (5,2–7,7)	6	1	4
2-я	13	6,8 (5,2–7,5)	6,9 (5,3–7,5)	6,9 (5,0–7,4)	7	1	3
3-я	12	6,9 (5,4–7,7)	6,9 (5,5–7,7)	6,9 (5,5–7,8)	6	1	6

Таблица 5. Динамика показателя прогностического индекса BODE

Индекс	Исходно			1 год			Достоверность
	группа ПКВ13	ПКВ13+ грипп	группа непривитых	группа ПКВ13	группа непривитых	группа ППВ23	
	1	2	3	4	5	6	
BODE	4,65 (3,5–5,7)	4,66 (3,6–5,8)	4,78 (3,3–6,3)	2,42 (1,5–3,3)	2,13 (1,1–3,6)	4,59 (3,4–5,94)	$p_{1-4}<0,05$ $p_{2-5}<0,05$

Как видно из представленных данных, в среднем стоимость лечения одного больного, страдающего ХОБЛ, составляет 33 581 руб. в год; в то же время дополнительные расходы на вакцинацию пациентов позволяют значительно снизить число госпитализаций и связанных с этим издержек системы здравоохранения. Так, стоимость ведения больного ХОБЛ, вакцинированного только ПКВ13, составила 6614 руб., а в случае вакцинации ПКВ13 + Совигрипп – 5580 руб.; экономия при этом составляет до 80–83% из расчета на одного пациента.

Обсуждение

Эффективный контроль обострений ХОБЛ остается важной задачей в практике пульмонологов. Также достаточно актуальным и востребованным остается поиск дополнительных инструментов, позволяющих достичь этого контроля. Арсенал средств, как медикаментозных, так и немедикаментозных, не безграничен, и появление новых эффективных препаратов занимает достаточно длительное время. При этом, как показывает практика, мы недостаточно эффективно используем имеющийся потенциал средств. ВОЗ на протяжении ряда лет признает, что только вакцинопрофилактика является самым надежным и эффективным средством в снижении заболеваемости и смертности от большинства инфекционных заболеваний.

Совместное применение гриппозных и пневмококковых вакцин целесообразно с разных точек зрения. Во-первых, как указано выше, это способ влияния на основные эпидемиологические показатели, позволяющие надежно контролировать вспышки заболеваний гриппом и пневмококковой инфекцией. Возможность использования двух вакцин одновременно значительно упрощает задачу по как можно большему охвату населения вакцинацией. Во-вторых, как показали приведенные данные, комбинированная вакцинация имеет подтвержденный клинический эффект, по сравнению с моновакцинацией, в плане контроля за развитием обострений у пациентов с ХОБЛ, и главное – позволяет значительно снизить количество пневмоний у данных больных. В-третьих, одновременное введение гриппозной и пневмококковой вакцин имеет экономическое значение. В этом случае появляется возможность влиять на прямые и косвенные затраты – от оплаты труда медсестры до совокупного отсроченного эффекта.

Заключение

Комбинированная вакцинопрофилактика пневмококковой конъюгированной и гриппозной вакцинами позволяет уменьшить степень клинических нарушений и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы на достоверно меньшем уровне, по сравнению с мо-

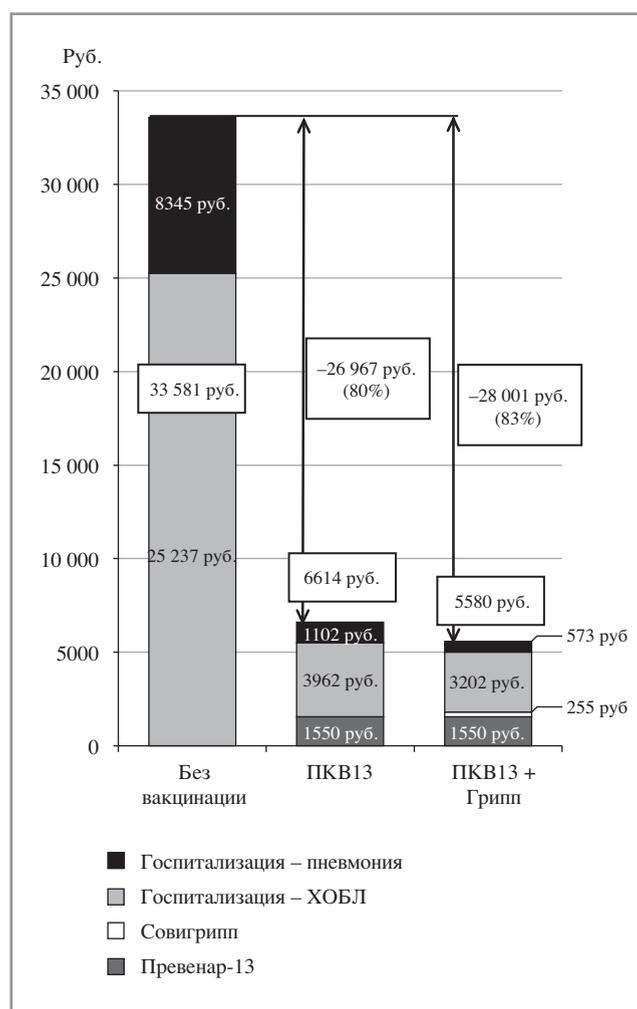


Рис. 2. Результаты анализа прямых затрат на вакцинацию и лечение больных ХОБЛ в расчете на одного пациента.

новакцинацией только пневмококковой вакциной. Одновременная вакцинопрофилактика ПКВ13 и гриппозной вакциной позволяет уменьшить риск неблагоприятных событий при ХОБЛ, снизить число обострений, связанных с этим госпитализаций пациентов и количество случаев развития пневмоний. Сочетанная вакцинация с применением двух вакцин позволяет минимизировать расходы системы здравоохранения, при этом экономия бюджета может достигать в среднем 80–83% в год, или 26 967 – 28 001 руб. из расчета на одного пациента, страдающего ХОБЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. Available from: <http://goldcopd.org>
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2016. Доступно по ссылке: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh.* 2016 [Federal clinical guidelines for diagno-

- sis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. 2016]. Available from: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (In Russ.).]
3. Чучалин А.Г., Халтаев Н., Антонов Н.В. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. Доступно по ссылке: <http://medi.ru/doc/60n0018.htm> [Chuchalin AG, Haltaev N, Antonov NV. *Issledovanie khronicheskikh respiratornykh zabolevanij i faktorov riska v 12 regionah Rossijskoj Federacii* [Study of chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation]. Available from: <http://medi.ru/doc/60n0018.htm> (In Russ.).]

4. Европейский офис ВОЗ по профилактике НИЗ и борьбе с ними. Доступно по ссылке: <http://whodc.mednet.ru/ru/informacziornyj-byulleten/2017-god.html> [*Evropeiskii ofis VOZ po profilaktike NIZ i bor'be s nimi* [WHO European Office for the Prevention and Control of NCDs]. Available from: <http://whodc.mednet.ru/ru/informacziornyj-byulleten/2017-god.html> (In Russ.)].
5. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия. *Русский медицинский журнал*. 2003;22:1205 [Avdeev SN. Exacerbation of COPD: the importance of the infectious factor and antibacterial therapy. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2003;22:1205 (In Russ.)].
6. Grabowska K, Högberg L, Penttinen P, Svensson A., Ekdahl K. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *BMC Infect Dis*. 2006;6:58. doi: 10.1186/1471-2334-6-58
7. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
8. The MRC breathlessness scale addapted from Fletcher C.M. Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *J R Soc Med*. 1952 Sep;45:576-86.
9. Чикина С.Ю. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями. *Практическая пульмонология*. 2015;(4):34-8 [Chikina SYu. The role of the dough with 6-minute walking in the management of patients with bronchopulmonary diseases. *Prakticheskaya Pul'monologiya = Practical Pulmonology*. 2015;(4):34-8 (In Russ.)].
10. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2013;4(147):12-7 [Correia LL, Lebedev TYu, Efremova OA. The problem of polymorbidity in a combination of chronic obstructive pulmonary disease and certain cardiovascular diseases. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta = Scientific bulletins of the Belgorod State University*. 2013;4(147):12-7 (In Russ.)].
11. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Анализ влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на течение коморбидной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):53-62 [Ignatova GL, Antonov VN. Analysis of the effect of vaccination against pneumococcal infection on the course of comorbid pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):53-62 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890853-62

Поступила 17.01.2019