

Анализ влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на течение коморбидной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью

Г.Л. ИГНАТОВА, В.Н. АНТОНОВ

Кафедра терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Резюме

Цель работы – анализ клинической и фармакоэкономической эффективности применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у пациентов с сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы. В исследование включено 429 пациентов мужского пола с диагнозами ХОБЛ, ИБС, ХСН. Основными конечными точками наблюдения на протяжении 5 лет для оценки эффективности явились: динамика одышки по mMRC, объем форсированного выдоха за 1 с, фракция выброса левого желудочка, динамика изменения 6-минутного теста, динамика изменения функционального класса ХСН, число обострений, госпитализаций, пневмоний. Для вакцинопрофилактики использовали ПКВ13 Превенар-13.

Результаты и обсуждение. Увеличение возраста пациента с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии приводит к ухудшению основных клинико-функциональных показателей. С нарастанием клинической симптоматики поражения респираторной системы происходит увеличение функционального класса сердечной недостаточности. Включение вакцинопрофилактики ПКВ13 в план ведения пациентов с сочетанной патологией позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной и сердечно-сосудистой систем не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения.

Заключение. Вакцинация с применением ПКВ13 больных ХОБЛ, сочетанной с ХСН и ИБС, позволила сократить расходы системы здравоохранения на 74–84%.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, вакцинопрофилактика, конъюгированная вакцина.

Efficiency of vaccine prophylaxis concentrated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive lung disease and chronic heart failure

G.L. IGNATOVA, V.N. ANTONOV

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Department of Therapy, Chelyabinsk, Russia

The article uses the analysis of clinical and pharmacoeconomic effectiveness of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. 429 male patients with diagnoses of COPD, IHD, CHF were included in the study. The main endpoints of observation, for 5 years, for evaluation of effectiveness were dynamic assessment for class CHF, the number of exacerbations, hospitalizations, the number of pneumonias. The 13-valent conjugated pneumococcal vaccine (PCV13) Prevenar-13 was used for vaccine prophylaxis.

Results and discussion. The increase in age with the combined course of COPD and cardiovascular pathology leads to a deterioration in the basic clinical and functional indicators. With the increase in the clinical symptoms of the defeat of the respiratory system. There is an increase in the functional class of heart failure. Inclusion of vaccine prophylaxis PCV13 in the management plan of patients with combined pathology. Reduce the degree of dyspnea and stabilize the main functional indicators.

Conclusions. Vaccination of patients with COPD using PCV13 combined with CHF and IHD made it possible to manage the health system expenses by 74–84%.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, chronic heart failure, vaccine prophylaxis, conjugated vaccine.

6-МТ – тест с 6-минутной ходьбой

АГ – артериальная гипертензия

АДд – артериальное давление диастолическое

АДс – артериальное давление систолическое

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с

ПКВ13 – 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

SatO₂ – насыщение крови кислородом

Изучение особенностей ведения пациентов с коморбидной патологией в наше время наиболее актуально. Прежде всего это относится к сочетанному течению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь хро-

нической сердечной недостаточности (ХСН). ХСН является исходом большинства кардиологических патологий, в частности ишемической болезни сердца (ИБС; 59%), и артериальной гипертензии (АГ; 88%); в 13% случаев в качестве ее причины выступает ХОБЛ [1]. Кроме того, все эти

нозологии объединяет общность этиологических факторов (например, курения), патогенетических механизмов развития – системного воспаления, формирования эндотелиальной дисфункции [2, 3]. В последние годы активно обсуждается роль адаптивного и врожденного иммунитета при атеросклерозе, который в настоящее время рассматривается как иммуновоспалительный процесс, связанный с инфльтрацией LDL-холестерина и активацией макрофагов [4]. Воспаление, и местное, и системное, поддерживается инфекционными агентами.

Среди основных причин обострения ХОБЛ удельный вес инфекционных факторов достигает 80%, из них 50% – бактериальной этиологии. Полученные в последнее время данные не только верифицируют бронхолегочную инфекцию, подтверждая ее роль при обострениях ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, среди больных с обострением ХОБЛ с показателями объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) >50% от должных основным этиологическим фактором инфекционного обострения (почти 50%) оказались *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [5, 6].

В связи с этим становится актуальным использование профилактических программ в ведении пациентов с сочетанной патологией. В опубликованном докладе рабочей группы GOLD-2017 и в российских рекомендациях по ХОБЛ пересмотра 2016 г. в разделе «Вакцинация» сказано: «Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции, что существенно снижает заболеваемость пневмококковой пневмонией у этих пациентов» [7, 8]. В клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН 2016 г. говорится: «К универсальным рекомендациям независимо от типа и выраженности ХСН относится вакцинация гриппозной и пневмококковой вакциной» [9]. Имея к настоящему времени определенный объем информации о влиянии вакцинации на основные моменты течения ХОБЛ, в частности на возможность снижения числа обострений, уменьшения числа связанных с этим госпитализаций, сокращения числа развивающихся пневмоний, стабилизацию основных клинико-функциональных показателей, можно говорить не просто о добавлении вакцинации к базисной терапии, а именно о вакцинации как одном из основных компонентов этой базисной терапии [10].

Целью настоящего исследования явилось оценка эффективности вакцинопрофилактики 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13) у пациентов с ХОБЛ и ХСН.

Материалы и методы

В исследование включено 429 пациентов мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в ОКБ №4 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2017 гг. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD-2011 [11]. Диагноз ХСН соответствовал критериям Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и ХСН. [12]. Всем пациентам проведено исследование уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Средний возраст в исследуемых группах составил 61,64 (95% ДИ 57,34–67,19) года. Всем больным

проведены клинические и инструментальные исследования: спирография на аппарате MicroLab (MicroMedical Ltd, Англия); электрокардиография (ЭКГ) на 6-канальном электрокардиографе CARDIOVITAT-1 (Schiller, Австрия) в состоянии покоя, после 10-минутного отдыха пациента; эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на ультразвуковом анализаторе Vivid-E9 (General Electric, США). Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (Medical Research Council, MRC, S. Fletcher, 1952) в баллах от 0 до 4 [13]. Проводился 6-МТ [14] с определением насыщения крови кислородом (SatO₂) при помощи портативного пульсоксиметра «Армед MD3».

Основными конечными точками наблюдения на протяжении 5 лет для оценки эффективности явились: динамика одышки по mMRC, ОФВ1, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), динамика изменения теста с 6-минутной ходьбой (6-МТ), динамика изменения функционального класса (ФК) ХСН, число обострений, госпитализаций, пневмоний. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Для вакцинопрофилактики использовалась ПКВ13 Превенар-13.

Все обследованные пациенты разделены на 4 группы наблюдения. Первую группу ($n=58$) составили больные с изолированной ХОБЛ, без признаков ХСН, во вторую группу ($n=91$) вошли пациенты с ХОБЛ+ХСН. В качестве контроля для первой группы взяты 30 человек с ХОБЛ без сопутствующих заболеваний, не вакцинированных по тем или иным причинам. Контроль для второй группы сформирован из 30 невакцинированных пациентов с клиническими проявлениями ХОБЛ+ХСН. Третью группу наблюдения ($n=19$) составили больные ХОБЛ+ИБС без подтвержденной ХСН. В четвертую группу вошли пациенты с сочетанным течением ХОБЛ, ИБС и ХСН ($n=156$). В качестве контроля для третьей группы взяты 15 человек с ХОБЛ+ИБС без признаков ХСН, не вакцинированных по тем или иным причинам. Для четвертой группы контроль представляли 30 невакцинированных пациентов с сочетанным течением ХОБЛ+ИБС+ХСН. Общая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Statistica для Windows 13. Использовался t-test, с неравными дисперсиями, треххвостовой. При анализе связей внутри групп применяли линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Первые результаты текущего наблюдения представлены на конгрессе ERS в 2017 г. и опубликованы в *European Respiratory Journal* [15]. В исследование включены только пациенты мужского пола, прежде всего для исключения влияния гормональных факторов на результаты обследований. Обоснованность данного подхода можно объяснить тем фактом, что в общей структуре пациентов, согласно данным GOLD 2011, преобладают мужчины, но в то же время нельзя отрицать факт роста заболеваемости ХОБЛ в женской популяции [11]. Кроме того, у женщин наблюдаются отличные от мужчин патофизиологические механизмы ответа мелких дыхательных путей на различные этиологические воздействия факторов риска, в частности табачного дыма [7].

Контактная информация:

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии;
e-mail: iglign@mail.ru

Сведения об авторах:

Антонов Владимир Николаевич – к.м.н., доц. каф. терапии

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов (n=429)

Параметры	Не вакцинированные ПКВ13 (n=324)										Вакцинированные ПКВ13 (n=105)			p1,4
	1	2	3	4	5	6	7	8						
Число пациентов, n	ХОБЛ, n=58 (57,34–64,22)	ХОБЛ+ХСН, n=91 (57,64–65,11)	ХОБЛ+ИБС, n=19 (57,32–66,02)	ХОБЛ+ИБС+ ХСН, n=156 (58,01–67,19)	ХОБЛ, n=30 (57,81–65,02)	ХОБЛ+ХСН, n=30 (57,46–64,91)	ХОБЛ+ИБС, n=15 (58,02–66,32)	ХОБЛ+ИБС+ ХСН, n=30 (57,92–66,11)						
Пол	Мужской	Мужской	Мужской	Мужской	Мужской	Мужской	Мужской	Мужской						
Средний возраст, годы (95% ДИ)	60,78 (57,34–64,22)	61,37 (57,64–65,11)	61,67 (57,32–66,02)	62,60 (58,01–67,19)	61,42 (57,81–65,02)	61,18 (57,46–64,91)	62,12 (58,02–66,32)	62,01 (57,92–66,11)						
Длительность ХОБЛ, годы (95% ДИ)	13,87 (10,54–17,21)	12,75 (9,35–16,15)	12,47 (9,16–15,79)	8,55 (6,81–10,29)	14,24 (11,31–17,26)	13,03 (9,66–16,41)	12,14 (9,11–15,18)	8,55 (6,24–10,87)					p<0,05	
Стадии ХОБЛ (GOLD), n:														
II	9	18	2	35	2	3	1	3						
III	25	29	9	42	16	17	8	14						
IV	24	44	8	79	12	10	6	13						
ФК стенокардии, n:														
II			4	28			1	2						
III			9	84			11	16						
IV			6	44			3	12						
Число обострений ХОБЛ в год	48	101	32	198	32	34	17	28						
Число госпитализаций в год	31	112	35	201	32	32	18	29						
Число пневмоний в год	5	20	6	38	11	9	6	9						
Число обострений ИБС в год (нестабильная стенокардия)			9	101			8	18						
Одышка по шкале MRC, баллы (95% ДИ)	2,86 (2,16–3,56)	2,98 (2,12–3,84)	3,09 (2,41–3,77)	3,12 (2,40–3,84)	2,93 (2,19–3,68)	3,04 (2,21–3,87)	3,06 (2,24–3,89)	3,14 (2,43–3,86)						
ЧДД, мин ⁻¹ (95% ДИ)	19,15 (16,12–22,19)	20,13 (17,42–22,84)	19,73 (17,34–22,12)	21,28 (18,11–24,45)	19,12 (16,31–21,94)	19,14 (16,36–21,92)	19,17 (17,22–21,12)	21,20 (18,23–24,18)						

Таблица 1 (продолжение). Общая характеристика обследованных пациентов (n=429)

Параметры	Вакцинированные ПКВ13 (n=324)				Не вакцинированные ПКВ13 (n=105)				p1,4
	1	2	3	4	5	6	7	8	
SatO ₂ , % (95% ДИ)	91,25 (87,4–95,1)	90,75 (87,2–94,3)	89,3 (85,2–93,4)	87,7 (84,2–91,2)	91,75 (88,2–95,3)	91,5 (87,7–95,3)	90,1 (85,8–94,4)	87,9 (85,1–90,7)	
ЧСС, мин ⁻¹ (95% ДИ)	66,72 (55,24–78,21)	67,47 (55,76–79,18)	67,17 (55,24–79,11)	68,51 (55,87–81,14)	66,17 (55,16–77,18)	68,19 (57,12–79,26)	67,6 (56,02–79,18)	69,01 (56,91–81,11)	
АДс, мм рт. ст. (95% ДИ)	124,16 (116,12–132,21)	121,92 (116,01–127,84)	122,59 (116,24–128,94)	118,71 (114,24–123,18)	124,06 (116,87–131,25)	122,47 (118,13–126,82)	123,15 (117,19–129,12)	118,66 (115,21–122,12)	
АДд, мм рт. ст. (95% ДИ)	90,03 (84,72–95,34)	87,67 (84,16–91,19)	88,12 (84,23–92,02)	87,15 (84,12–90,18)	86,62 (81,14–92,11)	84,18 (81,18–87,19)	85,42 (81,32–89,52)	87,66 (84,18–91,15)	
ОФВ1, % (95% ДИ)	50,3 (45,19–55,41)	48,90 (44,43–53,38)	48,82 (41,64–56,01)	45,93 (40,51–51,36)	50,96 (46,01–55,92)	45,49 (40,33–50,65)	48,08 (41,04–55,12)	44,14 (40,12–48,17)	
ФВ ЛЖ, % (95% ДИ)	57,05 (52,86–61,15)	44,91 (37,16–52,66)	52,64 (47,48–57,8)	39,15 (31,12–47,18)	57,19 (53,15–61,24)	55,17 (49,16–61,18)	51,91 (47,01–56,8)	51,16 (46,15–56,18)	<0,05
6-МТ, м (95% ДИ)	283,57 (211,01–356,02)	232,14 (142,12–322,16)	238,13 (146,14–330,12)	223,26 (135,11–311,41)	289,41 (216,82–362,01)	273,15 (221,12–325,18)	239,2 (145,56–332,84)	267,15 (224,19–312,11)	

Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, АДд – артериальное давление диастолическое, АДс – артериальное давление систолическое.

Средний возраст обследованных пациентов составил 61,64 (95% ДИ 57,34–67,19) года. Данный показатель сопоставим с возрастными показателями развития клинической симптоматики как ХОБЛ, так и ИБС [1]. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи наличия ИБС у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС и возрастом пациентов коэффициент корреляции составил $r=0,715$ при уровне значимости $p<0,05$. Подобный анализ взаимосвязи наличия ХОБЛ и возрастом пациентов – $r=0,523$, $p<0,05$. Таким образом, полученные результаты говорят о безусловном влиянии возрастного аспекта на клинические проявления обоих заболеваний со средней (в случае ХОБЛ) и высокой (при ИБС) корреляционной зависимостью. Возраст является независимым и не модифицируемым фактором риска развития ХОБЛ и ИБС. Учет данного показателя является обязательным в комплексной оценке характеристики показателей.

Как видно из представленного материала (см. табл. 1), в структуре пациентов с ХОБЛ преобладали тяжелые и крайне тяжелые больные: со среднетяжелой стадией в группе наблюдения было 27 (18,3%) пациентов, с тяжелой ХОБЛ – 54 (36,5%), с GOLD IV – 68 (45,2%) больных. Среди пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС распределение наблюдаемых больных выглядело следующим образом: 37 (21,1%) – со среднетяжелой ХОБЛ, 51 (29,2%) – с тяжелой и 87 (49,7%) – с крайне тяжелой стадией заболевания; 32 пациента (18,3%) – со II ФК стенокардии, 93 (53,1%) – с III ФК и 50 (28,6%) – с IV ФК.

В группе больных ХОБЛ после проведенного дообследования, которое включало оценку клинических данных, определение уровня NT-proBNP, фракции выброса, анализ результата 6-МТ, выявлена у 91 пациента (61%) с признаками ХСН. Это согласуется с данными литературы, в которых средний показатель распространения ХСН среди больных ХОБЛ составляет 60% [1].

Структура пациентов по функциональным классам ХСН в динамике приведена в табл. 2. Из представленных данных видно, что в данной группе преобладают больные с III ФК ($n=30$; 32,9%) и IV ФК ($n=36$; 39,5%) сердечной недостаточности. В группе ХОБЛ+ИБС диагноз ХСН выставлен в 156 (89,1%) случаях. В структуре также преобладали III ($n=58$; 33,1%) и IV ($n=68$; 38,9%) ФК ХСН. При сопоставлении данных пациентов оказалось, что более тяжелому ФК сердечной недостаточности соответствует более выраженная степень тяжести ХОБЛ по GOLD 2011. Таким образом, эти две патологии оказывают взаимное и усугубляющее влияние на основные клинические проявления у пациентов с сопутствующей патологией. Наличие коморбидной патологии отражается на сроках манифестации клинических проявлений ХОБЛ. Длительность анамнеза у пациентов с изолированной ХОБЛ статистически значимо отличается от таковой больных ХОБЛ+ИБС+ХСН – 13,87 против 8,55 года.

Эти данные подтверждаются и при анализе клинико-функциональных показателей, которые приведены в табл. 3.

Уровень одышки, измеренный по балльной системе MRC изначально, до проведения вакцинации ПКВ13, был более выраженным, хотя и статистически недостоверно, у пациентов с сочетанной патологией. У больных ХОБЛ+ХСН он составил 2,98 балла, против 2,86 баллов у лиц с изолированной ХОБЛ. Подобная клиническая картина наблюдалась и при сочетании ХОБЛ+ИБС+ХСН, с еще более выраженной симптоматикой: 3,12 балла у пациентов с симптомами ХСН и 3,09 – без признаков сердечной недостаточности (см. табл. 3). Как видно из представленных данных, одышка становится более выраженной в случае сочетания бронхиальной обструкции и атеросклеротического поражения коронарных артерий, а наибольшую выраженность она приобретает на фоне развития сердечной недостаточности. Сочетание всех трех нозологий обуславливает тяжесть состояния пациента и представляет определенные диагностические трудности, так как разграничить истинную природу одышки в данном случае зачастую не представляется возможным.

Показатели респираторной функции, в частности ОФВ1, ведут себя однонаправленно с уровнями одышки. Наименьшее значение зарегистрировано в группе с ХОБЛ+ИБС+ХСН – 45,93 (95% ДИ 40,51–51,36) % от должного. Пациенты с ХОБЛ+ИБС и ХОБЛ+ХСН имели практически одинаковые значения: 48,90 (95% ДИ 44,43–53,38) % и 48,82 (95% ДИ 41,64–56,01) %. При этом значения ОФВ1 у больных с изолированной ХОБЛ были лучшими относительно групп с сочетанной патологией. Все это указывает на негативное влияние поражения сердечно-сосудистой системы на респираторную функцию легких. Изменение показателя ОФВ1 имеет прогностическое значение для пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. D. Sin и S. Man, обобщая данные исследований, указывают, что 10-процентное снижение ОФВ1 увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [6].

В работе D.M. Musher и соавт. убедительно показано токсическое влияние пневмококка на кардиомиоциты [16]. В исследовании V.F. Corrales-Medina показано, что 30-дневная смертность была значительно выше у пациентов с пневмококковыми пневмониями, у которых были осложнения, связанные с кардиологическими причинами по сравнению с теми пациентами, у которых не было подобной сопутствующей патологии (15,3% против 2,8%) [17].

Таким образом, состояние респираторной системы и систолическая функция сердца взаимосвязаны и взаимообусловлены. ФВ является одним из ключевых показателей гемодинамики при ХСН и имеет большое прогностическое значение: чем меньше ФВ, тем хуже прогноз [1]. В группе пациентов с сочетанным течением ХОБЛ+ИБС+ХСН

Таблица 2. Динамика ФК ХСН

ФК	Исходно				1 год после вакцинации				5 лет после вакцинации			
	ХОБЛ+ХСН		ХОБЛ+ИБС+ХСН		ХОБЛ+ХСН		ХОБЛ+ИБС+ХСН		ХОБЛ+ХСН		ХОБЛ+ИБС+ХСН	
	1	2	3	4	5	6						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	9	9,9	11	6,3	9	9,9	12	6,9	8	8,8	11	6,3
II	16	17,6	38	21,7	16	17,6	42	24,0	17	18,7	43	24,6
III	30	33,0	58	33,1	36	39,6	69	39,4	37	40,7	72	41,1
IV	36	39,6	68	38,9	30	33,0	33	18,9	29	31,9	30	17,1

Таблица 3. Клинико-функциональные показатели в процессе наблюдения

Группа	Число пациентов, n	Степень одышки, баллы (95% ДИ)															Р					
		ОФВ1, % (95% ДИ)					ФВ, % (95% ДИ)					6-МТ, м (95% ДИ)						SatO ₂ (95% ДИ)				
		исходно	1 год	5 лет	исходно	1 год	5 лет	исходно	1 год	5 лет	исходно	1 год	5 лет	исходно	1 год	5 лет						
1	58	2,86 (2,16-3,56)	1,39 (0,95-1,84)	1,49 (1,01-1,96)	55,35 (49,54-61,16)	55,14 (51,11-59,18)	57,05 (52,86-61,15)	56,96 (52,91-61,01)	57,03 (52,94-61,11)	283,57 (211,01-356,02)	293,01 (214,0-372,02)	291,44 (213,7-369,18)	91,25 (87,4-95,1)	93,05 (89,8-96,3)	93,8 (90,8-96,8)	<i>P</i> ₁₋₂ <0,05						
2	30	2,93 (2,19-3,68)	2,42 (1,87-2,97)	2,94 (2,24-3,65)	50,42 (46,01-55,92)	47,23 (43,19-51,28)	57,19 (53,15-61,24)	57,21 (53,24-61,19)	57,01 (52,67-61,34)	289,41 (216,82-362,01)	281,73 (211,13-352,34)	251,06 (200,02-302,09)	91,75 (88,2-95,3)	90,8 (87,3-94,3)	90,4 (86,1-94,7)	<i>P</i> ₁₋₂ <0,05						
3	91	2,98 (2,12-3,84)	1,49 (0,96-2,01)	1,66 (1,12-2,19)	56,88 (53,46-60,30)	56,85 (54,15-59,56)	44,91 (37,16-52,66)	48,08 (39,96-56,19)	48,21 (40,01-56,41)	232,14 (142,12-322,16)	284,11 (176,12-392,11)	291,65 (182,16-401,14)	90,75 (87,2-94,3)	92,35 (89,1-95,6)	92,95 (89,3-96,6)	<i>P</i> ₁₋₂ <0,05 <i>P</i> ₄₋₅ <0,05 <i>P</i> ₄₋₆ <0,05						
4	30	3,04 (2,21-3,87)	2,54 (1,88-3,21)	3,04 (2,31-3,78)	49,15 (44,36-53,95)	47,64 (43,12-52,17)	55,17 (49,16-61,18)	55,05 (49,15-60,96)	55,11 (49,05-61,18)	273,15 (221,12-325,18)	242,93 (187,12-298,74)	164,67 (131,18-198,17)	90,65 (87,8-93,5)	89,95 (86,8-93,1)	88,55 (84,2-92,9)							
5	19	3,09 (2,41-3,77)	1,68 (1,01-2,35)	1,94 (1,11-2,76)	54,82 (47,16-61,19)	52,84 (46,02-59,66)	52,64 (47,48-57,8)	55,47 (49,81-61,14)	55,44 (49,87-61,01)	238,13 (146,14-330,12)	256,68 (161,18-352,18)	258,25 (162,4-354,1)	89,3 (85,2-93,4)	91,6 (88,1-95,1)	92,2 (88,6-95,8)							
6	15	3,06 (2,24-3,89)	2,58 (1,06-3,12)	3,05 (2,31-3,78)	48,08 (41,04-55,12)	46,05 (39,99-52,12)	51,91 (47,01-56,8)	49,91 (44,01-55,81)	46,62 (43,11-50,13)	267,15 (224,19-312,11)	257,10 (214,19-300,01)	232,65 (198,29-267,01)	90,1 (85,8-94,4)	89,25 (85,1-93,4)	88,25 (84,1-92,4)							
7	156	3,12 (2,40-3,84)	1,57 (1,06-2,07)	1,73 (1,39-2,57)	45,93 (40,51-51,36)	49,16 (44,01-54,51)	39,15 (31,12-47,18)	48,18 (41,16-55,19)	48,31 (41,19-55,42)	223,26 (135,11-311,41)	237,14 (151,16-323,12)	262,76 (161,4-364,12)	87,7 (84,2-91,2)	90,3 (86,1-94,5)	91,1 (86,7-95,5)	<i>P</i> ₁₋₂ <0,05						
8	30	3,14 (2,43-3,86)	2,61 (1,87-3,34)	3,2 (2,52-3,88)	45,49 (40,33-50,65)	44,14 (40,12-48,17)	51,16 (46,15-56,18)	50,9 (45,95-55,85)	49,69 (45,05-54,34)	239,2 (145,56-332,84)	227,41 (186,12-268,71)	149,11 (130,09-168,14)	90,72 (87,9-93,54)	89,65 (86,2-93,1)	88,15 (84,1-92,2)	<i>P</i> ₁₀₋₁₁ <0,05 <i>P</i> ₁₀₋₁₂ <0,05						
Достоверность различий между группами		<i>P</i> ₁₋₂ <0,05	<i>P</i> ₃₋₄ <0,05	<i>P</i> ₁₋₂ <0,05	<i>P</i> ₁₋₃ <0,05	<i>P</i> ₁₋₇ <0,05	<i>P</i> ₁₋₃ <0,05	<i>P</i> ₁₋₇ <0,05														

Таблица 4. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний

Группа	Число пациентов, n		Число обострений ХОБЛ в год						Число госпитализаций в год						Число пневмоний в год					
	исходно		годы наблюдения		годы наблюдения		исходно		годы наблюдения		годы наблюдения		исходно		годы наблюдения		годы наблюдения			
	абс.	%	1 год	%	5 лет	абс.	%	абс.	%	1 год	%	абс.	%	абс.	%	1 год	%	абс.	%	
1	48	82,8	6	10,3	8	13,8	31	53,4	5	8,6	7	12,1	5	8,6	1	1,7	2	3,4		
2	32	106,7	30	100	35	116,7	32	106,7	29	96,7	35	116,7	11	36,7	9	30	13	43,3		
3	101	111	19	20,9	25	27,5	112	123,1	20	22	25	27,5	20	22	3	3,3	5	5,5		
4	34	113,3	30	100	32	106,7	32	106,7	30	100	32	106,7	9	30	8	26,7	8	26,7		
5	32	168,4	7	36,8	9	47,4	35	184,2	6	31,6	6	31,6	6	31,6	2	10,5	1	5,3		
6	17	113,3	15	100	18	120	18	120	18	120	18	120	6	40	4	26,7	6	40,0		
7	198	126,9	35	22,4	37	23,7	201	128,8	36	23,1	38	24,4	38	24,4	5	3,2	1	0,6		
8	25	83,3	14	46,7	28	93,3	28	93,3	16	53,3	31	103,3	9	30	7	23,3	11	36,7		
<p>Достоверность различий между группами</p> <p>$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$</p>																				

значение ФВ составило 39,15 (95% ДИ 31,12–47,18) %, в то же время у больных ХОБЛ+ХСН этот показатель был 44,91 (95% ДИ 37,16–52,66) %, что оказалось статистически достоверно меньше по сравнению с изолированной ХОБЛ и на 15% ниже, нежели у пациентов с сочетанием ХОБЛ+ИБС без явлений сердечной недостаточности. Эти данные говорят о том, что присоединение ХСН оказывает более негативное влияние на систолическую функцию у пациентов с ХОБЛ, по сравнению с изолированным ее течением, или же на фоне коморбидной патологии ХОБЛ+ИБС.

6-МТ у больных ХОБЛ позволяет более точно оценить тяжесть заболевания и прогноз течения, чем ОФВ1. Риск летального исхода при ХОБЛ увеличивается на каждые 50 м снижения 6-МТ, а снижение значения 6-МТ ниже уровня 289 м повышало риск летального исхода в 2 раза [18]. В настоящее время рекомендуется измерять SatO₂ непрерывно в течение всего 6-МТ. Непрерывное измерение SatO₂ во время 6-МТ позволяет выявить десатурацию на фоне физической нагрузки у больных, у которых в состоянии покоя показатели газообмена нормальные. Под десатурацией понимают снижение SatO₂ во время 6-МТ более чем на 4% от исходного значения или ниже 90%. Десатурация на фоне нагрузки связана с более быстрым снижением легочной функции и неблагоприятным прогнозом заболевания [18]. Показатели 6-МТ оказались минимальными у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ+ИБС+ХСН – 223,26 (95% ДИ 135,11–311,41) м, ХОБЛ+ХСН – 232,14 (95% ДИ 142,12–322,16) м, у больных с ХОБЛ+ИБС без симптомов ХСН – 238,13 (95% ДИ 146,14–330,12) м. Таким образом, больные всех этих трех групп оказались в группе риска летального исхода.

Применение вакцинопрофилактики ПКВ13 не только позволяет стабилизировать основные клинико-функциональные показатели у пациентов с изолированной ХОБЛ и сочетанной патологией, но и способствует увеличению толерантности к физическим нагрузкам, а значит и уменьшению ФК ХСН. В первый год после вакцинации улучшение ФК регистрировалось у 20% пациентов, отмечается переход IV ФК в III у пациентов с ХОБЛ+ХСН. В группе с сочетанием ХОБЛ+ИБС+ХСН изменение ФК было еще более выраженным: из 68 пациентов с IV ФК у 35 больных выявлено улучшение толерантности к физической нагрузке. Подобные тенденции сохранялись на протяжении всех 5 лет наблюдения (см. табл. 2). Таким образом, вакцинопрофилактику ПКВ13 можно считать еще одним инструментом для стабильного ведения пациентов с сочетанной патологией.

Вышеперечисленные показатели являются достаточно чувствительными для динамического анализа состояния респираторной системы пациента. У больных, вакцинированных ПКВ13, одышка статистически достоверно снизилась к первому году наблюдения и практически осталась на этих показателях через 5 лет. Значимая выраженность положительной динамики регресса одышки особо отмечается именно у пациентов с коморбидным течением заболевания. Данные приведены в табл. 3. Вероятно, это связано с регрессом воспалительного процесса не только в легочной ткани, но и в эндотелии коронарных артерий. Улучшение показателей бронхиальной обструкции видно из динамики ОФВ1 на протяжении 5 лет наблюдения: к первому году после вакцинации ПКВ13 наблюдается статистически значимое увеличение данного показателя у пациентов с ХОБЛ+ИБС, с сохранением положительной динамики к 5-му году (см. табл. 3). В остальных группах отмечается если и не статистически достоверная, то отчетливо выра-

женная тенденция к стабилизации респираторных показателей. Подобная динамика прослеживается и в отношении влияния вакцинопрофилактики ПКВ13 на систолическую функцию сердца, что выражается в приросте на 19% ФВ и в дальнейшем ее поддержании. Улучшение клинико-функциональных показателей напрямую повлияло на переносимость физических нагрузок, улучшение результатов 6-МТ и положительную динамику ФК ХСН.

У вакцинированных пациентов во всех наблюдаемых группах через год наблюдения отмечено снижение числа обострений ХОБЛ в среднем в 5,3 раза (табл. 4). Через 5 лет число обострений, в сравнении с первым годом после вакцинации, значимо не изменилось, т. е. эффективность вакцинации сохраняется как минимум в течение этого времени. Число госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ, выглядело следующим образом: к первому году наблюдения во всех группах вакцинированных пациентов отмечалось значительное снижение числа госпитализаций – в среднем в 5,6 раза. У пациентов контрольных групп к 5-му году наблюдения частота обострений ХОБЛ не изменилась по сравнению с исходными значениями. Некоторое уменьшение частоты обострений в первый год можно объяснить пересмотром базисной терапии ХОБЛ. Одним из основных показателей эффективности вакцинации было число пневмоний на фоне течения ХОБЛ. В течение первого года наблюдения после вакцинации ПКВ13 отмечалось уменьшение числа случаев более чем в 6 раз. К 5-му году наблюдения отмечается некоторое увеличение числа пневмоний, однако без статистически достоверных значений. При сопоставлении полученных результатов среди вакцинированных и невакцинированных пациентов видна статистически значимая разница. У больных, не получивших иммунизацию ПКВ13, отмечалось как увеличение числа инфекционных обострений ХОБЛ и связанных с данным фактом госпитализаций, так и рост числа пневмоний (см. табл. 4).

Экономическая оценка применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины при сочетании течения хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности

На основании полученных данных о частоте обострений ХОБЛ, заболеваемости пневмонией и числа госпитализаций была оценена экономическая эффективность вакцинации данной группы пациентов с использованием ПКВ13. Учитывая значимые различия в клинической эффективности с точки зрения предотвращения обострений и госпитализаций больных ХОБЛ, а также заболеваемости пневмонией, для каждой группы пациентов были рассчитаны прямые затраты, связанные с издержками на вакцинацию пациентов и госпитализации по причине обострения ХОБЛ или заболевания пневмонией. Расчеты проводились согласно тарифному соглашению территориального отделения фонда обязательного медицинского страхования Челябинской области, стоимость одного законченного случая стационарного лечения ХОБЛ составляет 16 500 руб., аналогичная стоимость законченного случая лечения пневмонией достигает 22 000 руб. Стоимость вакцинации определена согласно результатам конкурсных торгов в Челябинской области, составив 1550 руб. за одну дозу ПКВ13. Результаты анализа ежегодных прямых затрат в пересчете на одного пациента представлены на рис. 1 и 2.

Как видно из представленных данных, вакцинация с применением ПКВ13 позволяет сократить расходы системы здравоохранения, связанные с обострениями ХОБЛ и заболеваемостью пневмонией. Так, в популяциях пациентов, страдающих только ХОБЛ и ХОБЛ, сочетанной с

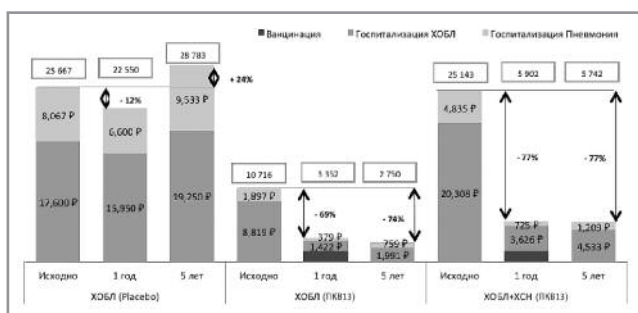


Рис. 1. Расходы на ведение больного ХОБЛ, сочетанной с ХСН

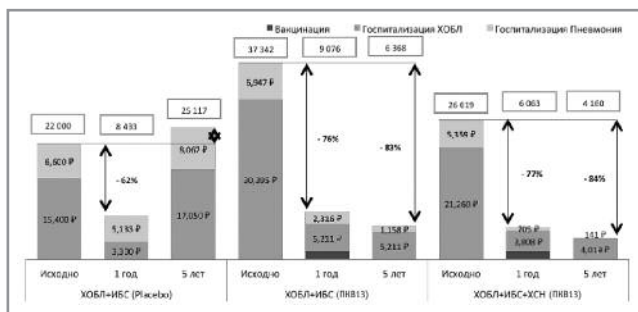


Рис. 2. Расходы на ведение больного ХОБЛ, сочетанной с ИБС и ХСН

ХСН, через 5 лет после вакцинации расходы системы здравоохранения в пересчете на одного больного сократились на 7966 руб. (74%) и 19 401 руб. (77%) соответственно, в то время как в отсутствие вакцинации ежегодные затраты на ведение больного менялись не столь значительно – увеличившись на 6233 руб. (24%). Аналогичные результаты получены в популяции пациентов с сочетанными ХОБЛ, ИБС и ХСН. В отсутствие вакцинации расходы системы здравоохранения через 5 лет возросли на 3117 руб. (14%), в то время как в группах пациентов, прошедших вакцина-

цию, издержки системы здравоохранения сократились на 22 458–30 974 руб. (83–84%).

Таким образом, меры по вакцинации больных ХОБЛ, в том числе сочетанной с ХСН и/или ИБС, не только позволяют значительно сократить число обострений и госпитализаций, снизить заболеваемость пневмонией, но и несут положительный эффект для бюджета системы здравоохранения, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, позволяя экономить до 74–84% средств.

Заключение

Таким образом, увеличение возраста пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии приводит к ухудшению основных клинико-функциональных показателей. Учет данного показателя является обязательным в комплексной оценке характеристики больного с коморбидной патологией. С нарастанием клинической симптоматики поражения респираторной системы происходит увеличение ФК сердечной недостаточности. Включение вакцинопрофилактики ПКВ13 в план ведения пациентов с сочетанной патологией позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной и сердечно-сосудистой систем не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. Вакцинация с применением ПКВ13 больных ХОБЛ, сочетанной с ХСН и ИБС, позволяет сократить расходы системы здравоохранения, связанные с обострениями и госпитализациями по причине ХОБЛ, а также заболеваемостью пневмонией.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

Pfizer provided financial support to an author for the development of the manuscript. The author's opinion could differ from the official position of the company

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2016;26(1):38-45 [Karoli NA, Borodkin AV, Rebrov AP. Different origins of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2016;26(1):38-45 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45
2. Hurst JR. Роль бронхиального и системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Доступно по ссылке: <https://medi.ru/info/3914/> [Hurst JR. The role of bronchial and systemic inflammation in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Available from: <https://medi.ru/info/3914/> (In Russ.)].
3. 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 = Scientific Bulletins of the Belgorod State University*. 2013;4(147):12-17 [Correia LL, Lebedev T.Yu., 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):12-17 (In Russ.)].
4. Карпова А.А., Рейдер Т.Н. Особенности поражения коронарного русла у пациентов с мультифокальным атеросклерозом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Фундаментальные исследования*. 2014;(4-2):286-90 [Karpova AA, Raider TN. Features of the lesion of the coronary bed in patients with multifocal atherosclerosis in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental'nye Issledovaniya = Fundamental Research*. 2014;(4-2):286-90 (In Russ.)]. URL: <http://fundamental-research.ru/en/article/view?Id=33829> (date of circulation: February 28, 2013).
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. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2003;22:1205 (In Russ.)].
6. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8-11.
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. 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 clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. 2016 (In Russ.)]. Available from: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
9. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. 2016. Доступно по ссылке: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc_close/ [ESC recommendations on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 2016. Available from: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc_close/ (In Russ.)].
10. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Влияние вакцинации на динамику бронхиального и системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):29-33 [Ignatova GL, Antonov VN. The effect of vaccination on the dynamics of bronchial and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(3):29-33 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789329-33
11. GOLD 2011. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> (дата обращения 28.02.2018).
12. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012. Доступно по ссылке: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ssn_recomendacii_2013-1.pdf [Recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Available from: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ssn_recomendacii_2013-1.pdf (In Russ.)].
13. The MRC breathlessness scale adapted from Fletcher C.M., Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *J R Soc Med*. 1952;45:576-586.
14. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111.
15. Antonov V., Ignatova G., Belsner M. The impact of vaccination on the dynamics of bronchial and systemic inflammation in patients with COPD and CHD. *Eur Respir J*. 2017; 50: PA1063. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA1063
16. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The Association between Pneumococcal Pneumonia and Acute Cardiac Events. *Clin Infect Dis*. 2007;45:158-65. doi: 10.1086/518849
17. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, et al. Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS Med*. 2011;8(6):e1001048. doi: 10.1371/journal.pmed.1001048
18. Чикина С.Ю. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями. *Практическая пульмонология*. 2015;(4):34-38 [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):34-38 (In Russ.)].

Поступила 10.05.2018