

## Анализ влияния вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом

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

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

### Резюме

**Цель.** В статье приводятся данные об оценке клинической эффективности применения конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) типа 2 в течение 3-летнего периода наблюдения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 309 пациентов с изолированным течением ХОБЛ и в комбинации с СД. Основными параметрами для оценки эффективности являлась динамика клинических симптомов: одышка по шкале mMRC, оценочный тест ХОБЛ по САТ-тесту, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, количество обострений, госпитализаций, число пневмоний, состояние углеводного обмена (HbA1c) и липидного профиля. Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13 (ПКВ-13).

**Результаты и заключение.** Применение ПКВ-13 способствует уменьшению тяжести респираторных симптомов, сокращению числа и длительности обострений ХОБЛ, снижению количества пневмоний как при изолированном течении ХОБЛ, так и при сочетании с СД. Вакцинация Превенар-13 у пациентов с коморбидным течением способствует компенсации углеводного обмена и улучшению липидного профиля.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, вакцинопрофилактика, конъюгированная вакцина.

*Для цитирования:* Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н., Гребнева И.В. Анализ влияния вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (11): 54–59. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000424

## Analysis of the impact of vaccination of pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes

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

South Ural State Medical University, Department of Therapy Institute of Additional Professional Education, Chelyabinsk, Russia

**Aim.** The article presents data on the evaluation of the clinical efficacy of using a conjugated pneumococcal vaccine in patients with COPD in combination with 2-type diabetes during a 3-year follow-up period.

**Materials and methods.** The study included 309 patients with an isolated course of COPD and in combination with diabetes. The main parameters for evaluating the effectiveness were: the dynamics of clinical symptoms – shortness of breath on the mMRC scale, CAT test, FEV<sub>1</sub>, the number of exacerbations, hospitalizations, the number of pneumonia, the state of carbohydrate metabolism (HbA1c) and the lipid profile. For vaccine prevention 13-valent conjugated pneumococcal vaccine Prevenar-13 was used.

**Results and conclusions.** The use of PCV13 helps to reduce the severity of respiratory symptoms, reduce the number and duration of exacerbations of COPD, reduce the number of pneumonia. Both in isolated course of COPD and in combination with diabetes. Vaccination PCV13 in patients with comorbid course contributes to the compensation of carbohydrate metabolism and improve the lipid profile.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, vaccine prevention, conjugated vaccine.

*For citation:* Ignatova G.L., Blinova E.V., Antonov V.N., Grebneva I.V. Analysis of the impact of vaccination of pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (11): 54–59. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000424

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ДИ – доверительный интервал  
ОР – относительный риск  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина  
СД – сахарный диабет

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
САТ-тест – комплексная оценка симптомов (COPD Assessment Test)  
HbA1c – гликозилированный гемоглобин  
Ig – иммуноглобулин  
mMRC – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (modified British Medical Council)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности населения в современном обществе, которая представляет существенную экономическую и социальную проблему, являясь причиной большого количества визитов к врачу, обращений в отделение неотложной помощи и госпитализаций, и пока не имеет тенденции к улучшению [1]. Коморбидность при ХОБЛ – актуальная проблема современной меди-

цины. В последние годы отмечается рост распространенности сочетания ХОБЛ и сахарного диабета (СД) вследствие увеличения продолжительности жизни населения и возрастания частоты этих заболеваний с возрастом. По данным различных авторов, сочетание ХОБЛ и СД встречается от 2 до 35,8% [2, 3].

Распространенность СД в последние десятилетия приобрела характер эпидемии, в том числе и в Российской Фе-

дерации: по данным Государственного регистра больных СД (по обращаемости в лечебные учреждения), на январь 2016 г. насчитывалось около 4,3 млн человек, из которых 3,9 млн (90,7%) были с СД типа 2 [4]. Медико-социальная значимость данного заболевания определяется, прежде всего, развитием тяжелых осложнений, которые приводят к ранней инвалидизации, ухудшению качества и сокращению продолжительности жизни, а также к высокой смертности.

Одной из важнейших причин декомпенсации и смертности больных СД остаются инфекционные заболевания, в том числе пневмония. Многочисленные исследования подтверждают высокий риск развития пневмонии у пациентов с СД по сравнению с общей популяцией [5]. Доказано, что у пациентов с длительностью диабета более 10 лет повышается риск развития пневмонии [относительный риск (ОР) 1,37; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,28–1,47]. Метаболическая декомпенсация диабета также является фактором риска развития пневмонии у лиц с СД, причем при уровне гликозилированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% ОР значительно ниже, чем для пациентов с уровнем HbA1c  $\geq 9\%$  [5]. Риск смерти от пневмонии был особенно высок у пациентов с уровнем HbA1c  $>7,5\%$  и при отягощенном семейном анамнезе. При этом другие факторы, а именно индекс массы тела, возраст, коморбидные заболевания, так значимо не повышали риск смерти от пневмонии [6]. В одном из исследований смертность была выше у пациентов с СД с плохим гликемическим контролем, которых госпитализировали с обострением ХОБЛ [7, 8].

В условиях хронической гипергликемии выявляются изменения в иммунной системе. Наиболее важными представляются три фактора: продукция и функции ключевых факторов иммунной защиты, в частности полиморфно-ядерных нейтрофилов, которые при СД снижают свою активность в связи с гипергликемией; различные осложнения СД, в том числе сосудистые, препятствуют нормальному функционированию иммунной системы и усиливают воспалительные системные проявления, связанные с инфекциями; нейрогуморальные поломки делают организм малочувствительным к изменениям, связанным с начинающейся инфекцией, а симптомы воспаления становятся заметными, когда она оказывается достаточно выраженной [9, 10]. Изменения в иммунной системе усугубляются в условиях хронической гипергликемии. Недостаточный метаболический контроль приводит к снижению концентрации иммуноглобулина (Ig) G и IgA, фракции C4B комплемента, общего числа Т-лимфоцитов, CD4, CD8, CD16, CD25 [11–13]. При превышении гипергликемии  $>11,1$  ммоль/л отмечается дисфункция лейкоцитов [11]. Количественные и функциональные нарушения Т- и В-клеточного иммунитета, моноцитов сохраняются в течение последующих за кетоацидозом 3 нед, что обуславливает риск присоединения коморбидных инфекций, особенно во время пребывания в стационаре [13]. В условиях гипергликемии некоторые микроорганизмы повышают свою патогенность [14]. Считается, что пневмококковая ин-

фекция возникает при плохо контролируемом уровне глюкозы, поэтому между уровнем глюкозы и фатальным результатом инфекций у пациентов, страдающих СД, существует корреляционная зависимость [15, 16]. Снижение гипергликемии улучшает число и функцию лимфоцитарного и моноцитарного звена [10, 17].

За последние годы в мире в целом и в Российской Федерации в частности накоплен достаточный опыт вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с СД, который доказал клиническую, иммунологическую, фармакоэкономическую эффективность вакцинации у данной категории [18–21]. В Российских алгоритмах специализированной помощи больным СД нет четких рекомендаций по вакцинации против пневмококковой инфекции [4]. Однако в Российских Федеральных клинических рекомендациях по вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции пациенты с СД отнесены к группе риска по развитию тяжелой пневмококковой инфекции и им рекомендовано проведение вакцинации [22–24].

Наиболее масштабным проектом по изучению эффективности пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины (ПКВ-13) среди взрослого населения является двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование CAPiTA, в которое вошли 84 496 пациентов старше 65 лет [25, 26]. По итогам данного исследования предпринят ретроспективный анализ результатов, касающихся иммунокомпетентных пожилых людей с факторами риска – хронические заболевания сердца, респираторные заболевания, СД [27]. Как оказалось, эффективность вакцинации ПКВ-13 была значительно выше среди пациентов с СД по сравнению с лицами без диабета. Эффективность вакцинации у пациентов с СД составила 89,5% (95% ДИ 65,5–96,8) по сравнению с 24,7% (95% ДИ 10,4–48,7) у лиц без диабета [27]. Такого повышения эффективности вакцинации не наблюдалось у пациентов с сердечно-сосудистыми, респираторными заболеваниями, курением или наличием других факторов риска [27].

**Целью** настоящего исследования явилась проспективная оценка клинической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ-13 у больных с изолированным течением ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ с СД типа 2 в течение 3 лет.

## Материалы и методы

В исследование включено 309 пациентов с изолированным течением ХОБЛ и в сочетании с СД, госпитализированных в 2013–2015 гг. в ГБУЗ «Областная клиническая больница №4», и амбулаторные больные, которые наблюдались в городском пульмонологическом центре (г. Челябинск). Из пациентов, включенных в исследование, сформировали 3 группы: 1-я группа – пациенты с изолированным течением ХОБЛ ( $n=129$ , средний возраст 67,95 года), 2-я – пациенты с ХОБЛ в сочетании с СД типа 2 ( $n=76$ , средний возраст 64,72 года). В качестве контроля сформирована 3-я группа, которую составили больные ХОБЛ без вакцинации ( $n=104$ , средний возраст 67,49 $\pm$ 7,44 года). Диагноз ХОБЛ выставлен на основании критериев постановки диагноза в соответствии с GOLD (2011). Диагноз СД типа 2 устанавливался в соответствии

### Сведения об авторах:

*Игнатова Галина Львовна* – д.м.н., проф., зав. каф. терапии института дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0877-6554

*Блинова Елена Владимировна* – к.м.н., доцент каф. терапии института ДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2507-5941

*Гребнева Ирина Викторовна* – к.м.н., доцент каф. терапии института ДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9728-5759

### Контактная информация:

*Антонов Владимир Николаевич* – к.м.н., доцент каф. терапии института ДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3531-3491, e-mail: ant-vn@yandex.ru; тел.: +7(351)742-66-40

Таблица 1. Состав групп по возрасту и стадии ХОБЛ

Стадия ХОБЛ	ХОБЛ		ХОБЛ и СД		ХОБЛ (без вакцинации)	
	число пациентов, <i>n</i>	возраст, годы	число пациентов, <i>n</i>	возраст, годы	число пациентов, <i>n</i>	возраст, годы
II	60	67,49±7,64	–		17	65,33±7,05
III	50	67,49±8,85	31	63,96±8,49	46	68,02±8,16
IV	19	67,05±10,14	45	65,61±6,11	41	69,11±7,24
Итого	129	67,95±7,14	76	64,72±5,33	104	67,49±7,44
Стаж ХОБЛ, лет	8,61±4,28		8,71±3,25		8,97±3,22	

Таблица 2. Клинико-функциональные показатели до и после вакцинации

Группа	Число пациентов, <i>n</i>	Степень одышки (mMRC)				ОФВ <sub>1</sub> , %	
		исходно	годы наблюдения		исходно	годы наблюдения	
			1 год	3 года		1 год	3 года
Первая	129	2,16±0,53	1,96±0,46	1,63±0,67	54,28±16,4	55,62±17,1	56,46±16,7
Вторая	76	2,92±0,56	2,30±0,46	2,13±0,37	36,29±9,1	38,61±8,9	41,35±8,8
Третья	104	2,14±0,49	2,52±0,54	3,06±0,48	50,94±9,5	47,34±9,7	39,64±9,8
Достоверность различий между группами		$p_{1-2}<0,05$	$p_{1-2,3}<0,05$	$p_{1-2,3}<0,05$	$p_{1-2}<0,05$	$p_{1-2,3}<0,05$	$p_{1-2,3}<0,05$

Таблица 3. Динамика САТ-теста в процессе наблюдения

Группа	САТ-тест, баллы			
	до вакцинации	1-й год	2-й год	3-й год
Первая (ХОБЛ; <i>n</i> =129)	19,40±5,55	15,92±5,09	14,02±4,51	12,32±4,15
Вторая (ХОБЛ и СД; <i>n</i> =76)	27,82±3,52	23,92±3,23	22,2±3,03	21,22±3,04
Третья (ХОБЛ без вакцинации; <i>n</i> =104)	19,66±4,84	22,03±4,63	24,21±3,97	25,17±4,13
	$p_{1,2}<0,05$	$p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$	$p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$	$p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$

Таблица 4. Динамика частоты и длительности обострений

Группа	Число пациентов, <i>n</i>	Количество обострений ХОБЛ			Длительность обострений ХОБЛ		
		исходно	годы наблюдения		исходно	годы наблюдения	
			1 год	3 года		1 год	3 года
Первая	129	1,50±0,65	0,95±0,57	0,26±0,44	8,1±2,46	5,1±2,66	3,55±2,57
Вторая	76	3,49±0,83	1,72±0,85	1,13±0,75	10,57±2,35	5,82±2,15	4,88±1,93
Третья	104	1,94±0,57	1,87±0,66	2,13±0,84	8,25±1,97	9,78±2,06	11,63±2,11
Достоверность различий между группами		$p_{1-2}<0,05$	$p_{1-2,3}<0,05$	$p_{1-2,3}<0,05$	$p_{1-2}<0,05$	$p_{1-2,3}<0,05$	$p_{1-2,3}<0,05$

Таблица 5. Динамика показателей углеводного обмена

	Пациенты с ХОБЛ и СД ( <i>n</i> =76)			
	до вакцинации	1-й год	2-й год	3-й год
Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	9,64±0,81	7,25±0,84	7,03±0,92	6,93±0,78
Уровень HbA <sub>1c</sub> , %	7,42±0,46	7,04±0,40	6,88±0,36	6,77±0,34
Число случаев кетоацидоза в год	2			
		$p<0,05$		$p<0,05$

с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; 1999–2013), клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (5-й выпуск, 2011) на основании клинико-лабораторного обследования. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования: пульсоксиметрия, спирография с помощью аппарата Microlab (MicroMedical Ltd., Великобритания), бодиплетизмография на аппарате Master Screen Body

(Erich Jaeger, Германия), тест с 6-минутной ходьбой для оценки толерантности к физическим нагрузкам. Степень выраженности одышки определяли при помощи модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (modified British Medical Council – mMRC) в баллах от 0 до 4, степень влияния ХОБЛ на качество жизни изучалась при помощи комплексной оценки симптомов САТ-теста (COPD Assessment Test). Исследование уровней глюкозы в крови, гликированного

гемоглобина (HbA1c), показателей липидного профиля проводилось с помощью биохимического анализа венозной крови по стандартной методике. Проводился анализ частоты развития обострений ХОБЛ, в том числе тех, которые требовали госпитализации, и количества пневмоний, а также развития декомпенсации СД. Для вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции использовалась ПКВ-13. Для статистической обработки полученных данных использовали программу «Statistica» для Windows 7. При анализе связей внутри групп применяли парный коэффициент корреляции Пирсона.

Впервые материалы данного исследования использованы и опубликованы авторами в статье «Анализ влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на течение коморбидной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью» в журнале «Терапевтический архив» 2018; 90(8).

## Результаты и обсуждение

В представленном материале группы пациентов сопоставимы по возрастному составу и продолжительности ХОБЛ, однако в группе с сочетанным течением ХОБЛ и СД преобладали более тяжелые формы бронхиальной обструкции (табл. 1). Длительность СД составила  $10,23 \pm 2,72$  года.

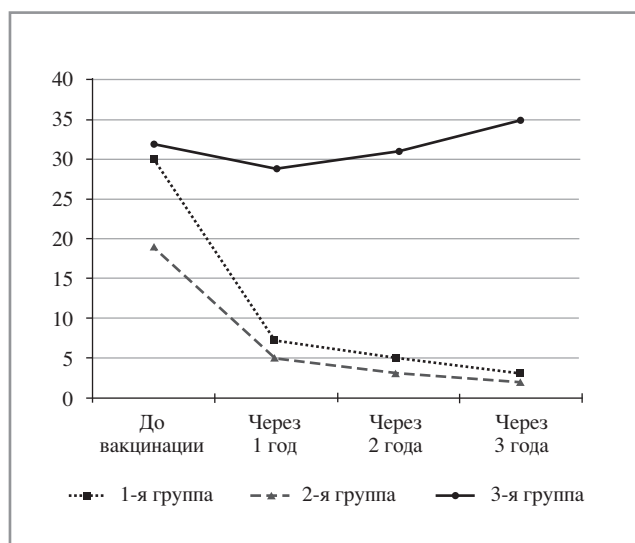
Основными оцениваемыми параметрами являлись частота обострений и их продолжительность, развитие пневмоний; оценка функциональных показателей [объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )], влияние на клинические показатели, преимущественно одышку, и качество жизни по изменению суммарного балла САТ-теста, показатели углеводного обмена, липидный профиль, частота эпизодов декомпенсации СД.

Исходно в группе пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и СД степень выраженности одышки (по шкале mMRC) была достоверно выше по сравнению с изолированным течением ХОБЛ. После проведения вакцинации отмечается статистически значимое уменьшение тяжести одышки как среди пациентов с ХОБЛ, так и в группе с сочетанием ХОБЛ и СД. В то время как отсутствие вакцинации сопровождалось прогрессированием ХОБЛ, что клинически проявлялось нарастанием одышки (табл. 2).

Более тяжелые клинические проявления при сочетанном течении ХОБЛ и СД подтверждаются объективными функциональными показателями:  $ОФВ_1$  при коморбидном течении достоверно ниже по сравнению с изолированным течением ХОБЛ ( $p < 0,05$ ). В процессе динамического наблюдения после проведения вакцинации ПКВ-13 на протяжении 3 лет сохраняется тенденция к улучшению бронхиальной проходимости по сравнению с пациентами, не прошедшими вакцинацию.

Важной особенностью течения ХОБЛ является неуклонно прогрессирующее течение, которое приводит к значимому снижению качества жизни пациентов [1]. Для оценки качества жизни и степени влияния болезни на повседневную деятельность больного используется САТ-тест.

Степень влияния ХОБЛ на качество жизни пациентов достоверно выше в группе с сочетанием заболеваний ( $p < 0,05$ ), что подтверждает, что наличие СД значительно ухудшает качество жизни пациентов с ХОБЛ. При анализе данных применения ПКВ-13 (2012–2015) продемонстрировано, что у пациентов достоверно улучшаются как клинические симптомы (степень одышки) и суммарное влияние на качество жизни (САТ-тест), так и функциональные показатели ( $ОФВ_1$ ). Данная положительная динамика сохраняется в течение всего периода наблюдения (табл. 3).



Частота пневмоний у вакцинированных и не вакцинированных пациентов с ХОБЛ.

Таблица 6. Показатели углеводного обмена у обследованных пациентов

Показатель	Пациенты с ХОБЛ и СД (n=76)		
	исходно	через 1 год	через 3 года
ОХС, ммоль/л	6,18±1,12	5,54±1,18	5,23±0,99
ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,97	1,32±1,06	1,41±0,96
ЛПНП, ммоль/л	3,46±1,05	3,02±1,33	2,99±1,27
ТГ, ммоль/л	3,51±1,44	3,06±1,16	2,87±1,25

Примечание. ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды.

В группе больных ХОБЛ, не прошедших вакцинацию, отмечается прогрессирование заболевания, которое проявляется достоверным нарастанием одышки, снижением функции внешнего дыхания и ухудшением качества жизни.

В настоящее время СД рассматривается как один из ведущих факторов риска утяжеления течения ХОБЛ [4]. СД может затруднять ведение пациентов с ХОБЛ, прежде всего при лечении обострений. Течение ХОБЛ в группе пациентов с сочетанной патологией характеризуется высоким числом обострений респираторной патологии и большей длительностью обострений по сравнению с изолированным течением ХОБЛ ( $p < 0,05$ ).

После проведения вакцинации ПКВ-13 достоверно сократилось количество обострений в обеих группах, а также существенно уменьшилась их продолжительность как в первый год после проведения вакцинации, так и в последующие 3 года сохраняется тенденция к сокращению частоты и длительности обострений ХОБЛ. Отсутствие вакцинации способствует прогрессированию заболевания вследствие нарастания частоты и продолжительности обострений ХОБЛ (табл. 4).

Число госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ, в группе вакцинированных пациентов в первый год после вакцинации сократилось в 3 раза в группе с изолированным течением ХОБЛ и в 2,7 раза среди пациентов при сочетании заболеваний ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, количество пневмоний в течение 3 лет после проведения вакцинопрофилактики ПКВ-13 статистически значимо снижается, в группе с изолированным течением

ХОБЛ количество пневмоний снизилось в 10 раз ( $p < 0,05$ ), а в группе ХОБЛ и СД – в 9,5 раза ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе пациентов без вакцинации увеличивается частота госпитализаций и пневмоний (см. рисунок).

Показатели углеводного обмена проанализированы в группе с сочетанием ХОБЛ и СД: в течение 3-летнего поствакцинального периода у пациентов не было эпизодов декомпенсации СД, в то время как у 2 пациентов до проведения вакцинации развитие пневмонии сопровождалось развитием кетоацидоза. Высокий уровень HbA1c свидетельствует о длительной декомпенсации углеводного обмена, а данное состояние приводит к иммунодефициту, что повышает риск развития инфекций. Отмечено достоверное улучшение углеводного обмена по показателю гликированного гемоглобина (HbA1c) – значимое улучшение в первый год вакцинации и в течение 3-летнего периода наблюдения (табл. 5).

В результате изменений показателей липидного обмена и жесткости сосудистой стенки у больных ХОБЛ уже на ранних стадиях отмечается раннее развитие процессов атерогенеза, что, безусловно, связано с развитием системного воспалительного процесса [28, 29]. Атеросклероз при сочетании ХОБЛ и СД развивается быстрее из-за взаимного негативного влияния. Хроническая гипергликемия поддерживает патологические процессы в эндотелии, что приводит к ранним тяжелым осложнениям СД и ускоряет прогрессирование ХОБЛ [30, 31].

Показатели липидного профиля проанализированы у пациентов с сочетанием заболеваний до и после проведения вакцинации ПКВ-13. Отмечена положительная тенденция в улучшении показателей липидного обмена, что, возможно, свидетельствует о замедлении прогрессирования сосудистых изменений (табл. 6).

## Обсуждение

В настоящее время продолжает активно изучаться коморбидная патология ХОБЛ и СД. Патогенетические механизмы, лежащие в основе высокой распространенности СД при ХОБЛ, все еще остаются неясными и требуют детального изучения. Среди потенциальных механизмов связи этих двух заболеваний рассматриваются хроническое системное воспаление, окислительный стресс, хроническая гипергликемия [31]. Длительная декомпенсация углеводного обмена не только приводит к ранним осложнениям СД, но и ускоряет прогрессирование ХОБЛ. Все эти факторы негативно сказываются на состоянии больных ХОБЛ в сочетании с СД, приводя к ранней инвалидизации и увеличению летальности.

Пациенты, страдающие СД, имеют дефекты иммунологической защиты против всех видов микробных инфекций, включая пневмококковые [32]. Сочетанное течение заболеваний характеризуется высокой частотой инфекционных обострений ХОБЛ и ростом пневмоний. СД пред-

располагает к назофарингеальной колонизации пневмококка, что повышает риск развития инвазивных пневмококковых инфекций [32]. Чем дольше длительность заболевания с недостаточным гликемическим контролем гликемии, тем выше риск развития пневмококковых инфекций [32].

В ряде исследований эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с СД типа 1 продемонстрировано снижение заболеваемости инфекциями респираторного тракта и уменьшение частоты декомпенсаций углеводного обмена, что косвенно может свидетельствовать о том, что инфекции и являются одной из основных причин декомпенсаций [33, 34].

В исследовании Г.Л. Игнатовой и соавт. (2015) убедительно показано, что включение вакцинопрофилактики ПКВ-13 в план ведения пациентов с ХОБЛ позволяет уменьшить выраженность одышки, улучшить функциональные показатели и снизить риск развития таких неблагоприятных событий, как обострения ХОБЛ и развитие пневмоний [35].

Применение вакцинопрофилактики ПКВ-13 у пациентов с СД активирует Т-зависимый иммунный ответ, способствует формированию долговременной иммунологической памяти, повышая интенсивность вторичного иммунного ответа, а также принимая во внимание данные исследования САРiТА, которые подтверждают высокую эффективность конъюгированной вакцины у пациентов с СД, можно утверждать, что ПКВ-13 имеет большой потенциал для формирования полноценной защиты в группах риска возникновения пневмококковых инфекций.

## Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа клинической эффективности применения ПКВ-13 у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД можно сделать заключение, что наличие СД усугубляет тяжесть состояния больных ХОБЛ, что проявляется более тяжелыми клиническими симптомами, высокой частотой и длительностью обострений ХОБЛ, большим количеством пневмоний. После проведения вакцинации ПКВ-13 уменьшаются респираторные симптомы, улучшаются функциональные показатели как при сочетании ХОБЛ и СД, так и при изолированном течении ХОБЛ. Использование вакцинации ПКВ-13 достоверно снижает число и уменьшает длительность обострений ХОБЛ, в 10 раз снижается количество пневмоний. Вакцинация ПКВ-13 у пациентов с ХОБЛ и СД способствует компенсации углеводного обмена, улучшает показатели липидного профиля.

**Конфликт интересов:** статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, 2018, available at: <http://www.goldcopd.org>
2. Ромашов Б.Б., Полякова Н.В. Особенности патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета. *Молодой ученый*. 2015;13:310-4 [Romashov BB, Polyakova NV. Features of pathogenesis, clinic and treatment of a combination of chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus. *Young scientist*. 2015;13:310-4 (In Russ.)].
3. Couillard A, Veale D, Muir JF. Comorbidities in COPD: a new challenge in clinical practice. *Rev Pneumol Clin*. 201;67(3):143-53. doi: 10.1016/j.pneumo.2010.05.003
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации. Вып. 8. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, ред. М., 2017 [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: clinical guidelines. Issue 8. II Dedov, MV Shestakova, AYU Mayorov, ed. Moscow, 2017 (In Russ.)].

5. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2008;3:1541-5. doi: 10.2337/dc08-0138
6. Liu J. Impact of diabetes mellitus on pneumonia mortality in a senior population: results from the NHANES III follow-up study. *Geriatr Cardiol*. 2013;3:267-71. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.005
7. Шойхет Я.Н., Титова Е.А., Алгазин А.И. и др. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных сахарным диабетом. *Пульмонология*. 2008;5:60-5 [Shoykhet YaN, Titova EA, Algazin AI, et al. Features of the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with diabetes mellitus. *Pulmonology*. 2008;5:60-5 (In Russ.)].
8. Филатова Ю.И., Перфильева М.В., Чернов А.В. Особенности клиники и терапии хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома. *Молодой ученый*. 2014;7:220-2 [Filatova YI, Perfilieva MV, Chernov AV. Features of the clinic and treatment of chronic obstructive pulmonary disease on the background of metabolic syndrome. *Young scientist*. 2014;7: 220-2 (In Russ.)].
9. Шахмалова М.Ш., Чугунова Л.А. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом: диагностика, профилактика, лечение. *Сахарный диабет*. 2001;3:24-9 [Shakhmalova MSh, Chugunova LA. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: diagnosis, prevention, treatment. *Diabetes*. 2001;3:24-9 (In Russ.)].
10. Moutschen M. Alterations in natural immunity and risk of infection in patients with diabetes mellitus. *Rev Med Liege*. 2005;60(5-6):541-4.
11. 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
12. Liberatore RR, Jr, Barbosa SF, Alkamin MG. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infectious? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(4):206-12. doi: 10.1111/j.1399-543X.2005.00136.x
13. Жук Е.А. Изменения иммунологических параметров при диабетическом кетоацидозе. Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. СПб., 2001:68 [Zhuk EA. Changes in immunological parameters in diabetic ketoacidosis. Actual problems of modern endocrinology: Proceedings of the IV All-Russian Congress of Endocrinologists. SPb., 2001:68 (In Russ.)].
14. Geerlings SE, Hoepelman AJ. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *FEMS Immunol Med Microb*. 1999;26(3-4):259-65. doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x
15. Smitherman KO, Peacock JE Jr. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 1995;79(1):53-77. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30084-0
16. McManus LM, Bloodworth RC, Prihoda TJ, et al. Agonist-dependent failure of neutrophil function in diabetes correlates with extent of hyperglycemia. *J Leukoc Biol*. 2001;70(3):395-404.
17. Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology*. 2003;144(12):5329-38. doi: 10.1210/en.2003-0697
18. Костинов М.П., Тарасова А.А. Рекомендации по вакцинации детей с сахарным диабетом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015;81(2):101-6 [Kostinov MP, Tarasova AA. Recommendations for vaccination of children with diabetes. *Epidemiology and Vaccination*. 2015;81(2):101-6 (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-2-101-101
19. Чучалин А.Г., Аметов А.С., Костинов М.П., Брико Н.И., Снегова Н.Ф., Галицкая М.Г. и др. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013;1:85-8 [Chuchalin AG, Ametov AS, Kostinov MP, Briko NI, Snegova NF, Galitskaya MG, et al. Current approaches to the vaccination of pneumococcal infection in adult patients at risk. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2013;1:85-8 (In Russ.)].
20. Костинов М.П., Тарасова А.А. Рекомендации по вакцинации детей с сахарным диабетом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2014;79(6):104-5 [Kostinov MP, Tarasova AA. Recommendations for vaccination of children with diabetes. *Epidemiology and Vaccination*. 2014;6(79):104-5 (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-1-88-89
21. Рудакова А.В., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в Российской Федерации. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;1:51-9 [Rudakova AV, Baranov AA, Lobzin YuV, Briko NI, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK. Pharmacoeconomic aspects of vaccination of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in the Russian Federation. *Questions of modern pediatrics*. 2014; 1:51-9 (In Russ.)].
22. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Костинов М.П., Таточенко В.К. и др. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции. Методические рекомендации. М., 2008 [Chuchalin AG, Bilichenko TN, Zverev VV, Semenov BF, Kostinov MP, Tatochenko VK. and others. Immunization with polysaccharide polyvalent vaccine for the prevention of pneumococcal infection. Guidelines. Moscow, 2008 (In Russ.)].
23. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание). Выпуск XVII. А.Г. Чучалин, В.В. Яснецов, ред. М.: ООО «Видокс», 2016 [Federal guidelines for the use of medicines (formulary system, reference book). Release XVII. AG Chuchalin, VV Yasnetsov, ed. Moscow: LLC "Vidox", 2016 (In Russ.)].
24. Костинов М.П., Лавров В.Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. Издание 2-е, доп. М.: МВД, 2010 [Kostinov MP, Lavrov VF. Vaccines of the new generation in the prevention of infectious diseases. 2<sup>nd</sup> edition, supplemented. Moscow: MIA, 2010 (In Russ.)].
25. Webber C, Patton M, Patterson S, Schmoele-Thoma B, Huijts SM, Bonten MJ. CAPiTA Study Group Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Vaccine*. 2017;35(9):1266-72. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.032
26. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;19:1114-25. doi: 10.1056/nejmoa1408544
27. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017;34:4444-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071
28. Верткина А.Л. Роль хронического системного воспаления в развитии коморбидности при ХОБЛ. *Врач скорой помощи*. 2013;(3):36-48 [Vertkina AL. The role of chronic systemic inflammation in the development of comorbidity in COPD. *Emergency doctor*. 2013;(3):36-48 (In Russ.)].
29. Hadi HAR, Suwaidi JAI. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk management*. 2007;3(6):853-76.
30. Park SK, Larson JL. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease. *West J Nurs Res*. 2014;36(5):620-42. doi: 10.1177/0193945913512423
31. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM. COPD and Comorbidity. *Eur Respir Soc Monograph*. 2013. doi: 10.1183/1025448x.erm5913
32. Shashank RJ, Samika SJ, Siddharth NS. Pneumococcal Vaccine in Diabetes: Relevance in India. *J Assoc Physicians India*. 2015;63(4 Suppl):S34-S35.
33. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях: Руководство для врачей. М., 2009:252 с. [Kostinov MP, Tarasova AA. Vaccine prevention of pneumococcal infection and influenza in autoimmune diseases: A guide for physicians. Moscow, 2009:252 p (In Russ.)].
34. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. Под ред. М.П. Костинова, Н.А. Озерецковского. М., 2004:256 с. [Clinical and immunological effectiveness of immunobiological preparations. Ed. MP Kostinova, NA Ozeretskovsky. Moscow, 2004:256 p (In Russ.)].
35. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Экономическая оценка вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*. 2015;25(3):312-9 [Ignatova GL, Antonov VN, Rodionova OV. Economic evaluation of vaccine prophylaxis of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Pulmonology*. 2015;25(3): 312-9 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-312-319

Поступила 03.09.2019