

Десятилетний анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Г.Л.Игнатова¹, С.Н.Авдеев^{2,3}, В.Н.Антонов¹ ✉, Е.В.Блинова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, Воровского, 64

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Одна из основных проблем течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — частые обострения и связанные с ними случаи смерти. Общепризнанным инструментом, оказывающим влияние на снижение числа случаев развития инфекционных обострений и пневмоний, является использование пневмококковых вакцин, прежде всего 13-валентной полисахаридной конъюгированной вакцины (ПКВ-13). **Целью** исследования явился анализ проспективной клинической эффективности вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар-13 у больных ХОБЛ за 10-летний период. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты мужского пола ($n = 362$), получавшие лечение или наблюдавшиеся в пульмонологическом центре в 2012–2022 гг. При оценке эффективности вакцинопрофилактики основными конечными точками наблюдения в течение 10 лет явились динамика одышки по шкале модифицированного вопроса Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC), объема форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ₁), число обострений, госпитализаций, пневмоний и прогностический оценочный индекс BODE. После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были распределены на 2 группы наблюдения: 1-ю ($n = 150$) составили лица, вакцинированные ПКВ-13, 2-ю ($n = 212$) — пациенты с ХОБЛ, не вакцинированные пневмококковыми вакцинами. **Результаты.** У пациентов обеих групп преобладали тяжелые формы заболевания и частые обострения. В группе вакцинированных ПКВ-13 зафиксированы 96 (27 %) летальных исходов, а среди невакцинированных пациентов — 171 (47 %). Разница между привитыми и непривитыми имеет статистическую достоверность ($p < 0,05$). У невакцинированных больных к 10-му году наблюдения отмечалось неуклонное прогрессирование одышки с превышением таковой на 12 % по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Отмечен позитивный тренд показателя ОФВ₁ у пациентов, вакцинированных ПКВ-13. У вакцинированных ПКВ-13 отмечено достоверное снижение показателя прогностического индекса BODE. **Заключение.** Применение ПКВ-13 в долгосрочной перспективе (минимум 10 лет наблюдения) позволяет стабилизировать основные клинико-функциональные показатели респираторной системы у пациентов с ХОБЛ. При вакцинации сохраняется низкий уровень риска неблагоприятных событий по индексу BODE, отмечено увеличение выживаемости пациентов в 10-летнем горизонте (отношение шансов — 2,35; 95%-ный доверительный интервал — 1,45; 3,77), в т. ч. на фоне развития острого вирусного повреждения при COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинопрофилактика, 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Челябинской области (Челябинск) (протокол № 3 от 03.03.22).

Благодарности. Статья размещена при поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

© Игнатова Г.Л. и соавт., 2023

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Авдеев С.Н., Антонов В.Н., Блинова Е.В. Десятилетний анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 750–758. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758

Ten-year analysis of the efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Galina L. Ignatova¹, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Vladimir N. Antonov¹ ✉, Elena V. Blinova¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Major problems in the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) include frequent exacerbations and related deaths. The use of pneumococcal vaccines, primarily a 13-valent polysaccharide conjugate vaccine, is a generally recognized tool for reducing the number of exacerbations. **The aim** of the study was to analyze the prospective clinical efficacy of vaccine prophylaxis with conjugated pneumococcal vaccine Prevenar-13 (PCV13) in patients with COPD over 10 years. **Methods.** A total of 362 male patients who were treated or monitored at the Regional Pulmonological Center of Chelyabinsk in 2012 – 2022 were enrolled in the study. The main efficacy endpoints of observation over 10 years were: the dynamics of dyspnea (mMRC score), forced expiratory volume in 1st second, the number of exacerbations, hospitalizations, the number of pneumonias. After confirming the diagnosis of COPD, the patients were divided into two observation groups. The first group ($n = 150$) included patients vaccinated with PCV13. The second group ($n = 212$) included patients with COPD who had not received pneumococcal vaccination for various reasons. **Results.** Severe forms of the disease and frequent exacerbations predominated in both groups. 96 (27%) deaths were recorded in the PCV13-vaccinated group, and 171 (47%) deaths in the unvaccinated group. The difference between vaccinated and unvaccinated is statistically significant ($p < 0.05$). In the unvaccinated patients, there was a steady progression of shortness of breath with an increase by 12% compared to baseline ($p < 0.05$) by the 10th year. A positive trend in FEV₁ was noted in patients vaccinated with PCV13. They also showed a significant decrease in BODE prognostic index. **Conclusion.** The use of PCV13 allows for stabilization of the main clinical and functional indicators of the respiratory system in patients with COPD in the long term (at least 10 years of follow-up). Vaccination maintains a low risk of adverse events according to the BODE index; an increase in patient survival was noted over a 10-year horizon (odds ratio – 2.35; 95% confidence interval – 1.45; 3.77), including cases with acute viral damage with COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immunoprophylaxis, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The authors declare that they did not receive any external funding for the study and preparation of the publication.

Ethical expertise. The study was approved by the local ethics Committee of the State Autonomous Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital No.3”, Ministry of Health of the Chelyabinsk Region (Chelyabinsk) (Protocol No.3 of 03.03.22).

Acknowledgments. The article was published with the support of NPO Petrovax Pharm, LLC.

© Ignatova G.L. et al., 2023

For citation: Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N., Blinova E.V. Ten-year analysis of the efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 750–758 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-750-758

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), занимая 3-е место среди ведущих причин смерти в мире, в настоящее время является социально значимым заболеванием, которое ложится тяжелым бременем на общество и приобретает со временем все большую как медицинскую, так и экономическую значимость [1]. Распространенность ХОБЛ в мире составляет 2 638,2 на 100 тыс., смертность – 42,5 на 100 тыс. [2]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в России ХОБЛ страдают 2,4 млн человек (в общей структуре заболеваемости доля ХОБЛ составляет 14,1 %, а в структуре смертности – 26 %), а по данным эпидемиологических исследований Российского респираторного общества – около 11 млн, включая недиагностированные случаи [3].

Одной из основных проблем течения ХОБЛ являются частые обострения и связанные с этим случаи смерти (до 27 %) [4]. Тяжелые инфекционные обострения ХОБЛ ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, а летальность повышается по мере учащения обострений [5]. По сравнению с амбулаторными случаями, на показатели летальности существенное влияние оказывают обострения ХОБЛ, при которых требуется госпитализация [6]. При частых обострениях ХОБЛ ухудшаются показатели функции дыхания и газообмена, заболевание быстрее прогрессирует, значимо снижается качество жизни пациентов, что сопряжено с существенными затратами на лечение [7].

Общепризнанным инструментом, оказывающим влияние на снижение числа инфекционных обострений и пневмоний, является использование пневмококковых вакцин, прежде всего 13-валентной полисахаридной конъюгированной вакцины (ПКВ-13) Превенар-13 [8]. По данным ранее опубликованных работ показана возможность сокращения тяжелых обострений в 3,3 раза у вакцинированных пациентов

на 5-м году после вакцинации по сравнению с невакцинированными лицами [9].

Следующей глобальной проблемой является развитие внебольничных пневмоний (ВБП) у пациентов с ХОБЛ. Наличие ХОБЛ, пожилой возраст (старше 65 лет), отсутствие пневмококковой вакцинации и сопутствующая терапия глюкокортикостероидами определены как независимые факторы рецидивирующей ВБП у взрослых [10]. Показано, что у лиц в возрасте ≥ 65 лет, у которых отмечена более легкая степень тяжести ХОБЛ (без необходимости кислородотерапии), вероятность заболевания ВБП в 2 раза выше таковой по сравнению с лицами без заболевания легких, в то время как у больных тяжелой ХОБЛ (с необходимостью использования кислородотерапии) вероятность заболевания ВБП в 8 раз выше [11]. Аналогичным образом, умеренное и тяжелое заболевание легких (прогнозируемый объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 50–80 и < 50 % соответственно) были определены в качестве значимых факторов риска ВБП у лиц в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с таковым при отсутствии или легком течении ХОБЛ (ОР – 1,78 и 2,90 соответственно). Умеренное обострение ХОБЛ и госпитализация из-за тяжелого обострения ХОБЛ также были определены как независимые факторы риска ВБП у пациентов с ХОБЛ в возрасте ≥ 45 лет [12].

Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. По данным Федеральной службы государственной статистики Министерства экономического развития Российской Федерации, в настоящее время ежегодная смертность от ХОБЛ составляет 7–10,2 %. Выживаемость зависит от многих факторов, прежде всего степени тяжести, функциональных показателей, наличия коморбидных заболеваний. Так, снижение ОФВ₁ ас-

социруется с повышенной смертностью среди населения в целом [13]. Даже при ХОБЛ легкой степени риск смерти от всех причин повышен по сравнению с таковым при нормальной функции легких [14]. По данным исследования NHANES I показано, что коэффициент риска смерти (отношение шансов – ОШ) у пациентов с ХОБЛ легкой степени составил 1,2 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,01–1,4) в скорректированной модели пропорциональных рисков. У больных ХОБЛ средней степени тяжести ОШ смерти составило 1,6 (95%-ный ДИ – 1,4–2,0), а при тяжелой степени – 2,7 (95%-ный ДИ – 2,1–3,5) [15].

С 2006 г. специалисты кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации уделяют повышенное внимание вопросам профилактики пневмококковыми вакцинами. До появления конъюгированных вакцин применялась и изучалась 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина, с 2012 г. приоритет отдается изучению эффективности вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной, содержащей полисахариды 13 серотипов пневмококка (ПКВ-13). В настоящее время группу вакцинированных составляют > 1 000 пациентов с ХОБЛ, из них с 2012 г. наблюдаются больные ($n = 150$), вакцинированные ПКВ-13. Таким образом, период наблюдения составил > 10 лет, что позволяет делать выводы не только об эффективности ПКВ-13, но и влиянии вакцинопрофилактики на смертность в исследуемой когорте пациентов.

Целью исследования явился анализ проспективной клинической эффективности вакцинопрофилактики с помощью конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар-13 у больных ХОБЛ за 10 лет.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты мужского пола ($n = 362$), получавшие лечение или наблюдавшиеся в Областном пульмонологическом центре Государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Челябинской области

(Челябинск) в 2012–2022 гг. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2011) [16]. Средний возраст пациентов исследуемых групп составил 69,47 (61,14; 75,22) года (табл. 1). У всех больных проведены клинические и инструментальные исследования – пульсоксиметрия и спирография на аппарате *MIR Spirolab I* (MIR, Италия).

Для оценки эффективности основными конечными точками наблюдения в течение 10 лет явились динамика одышки по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*), ОФВ₁, число обострений, госпитализаций и пневмоний. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Степень одышки оценивалась по mMRC в баллах от 0 до 4 [17]. Проводился 6-минутный шаговый тест [17]. Рассчитывались индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле (ИМТ = масса тела, кг / (рост, м)²), а также прогностический оценочный индекс BODE [2]. На основании показателя данного индекса можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ. Градации риска: низкий – 0–3 балла, средний – 4–6 баллов, высокий – 7–10 баллов.

Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на 2 группы наблюдения: 1-ю ($n = 150$) составили больные, вакцинированные ПКВ-13, 2-ю ($n = 212$) – пациенты с ХОБЛ, по разным причинам не вакцинированные пневмококковыми вакцинами.

Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом при Областном пульмонологическом центре Государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Челябинской области (Челябинск).

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа *Statistica* для *Windows-13*, T-test с неравными дисперсиями 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К Пирсона.

Таблица 1
Возрастной состав пациентов
Table 1
Age of the patients

Степень тяжести по GOLD	Риск	1-я группа		2-я группа	
		n (%)	возраст, годы	n (%)	возраст, годы
I	A	9 (6)	67,12 (64,11; 70,12)	8 (3,7)	68,19 (64,12; 72,26)
II	B	22 (14,7)	69,05 (64,86; 73,24)	21 (10)	70,10 (65,11; 75,09)
III	C	69 (46)	69,56 (65,09; 74,03)	89 (42)	70,21 (66,18; 74,24)
IV	D	50 (33,3)	67,69 (63,16; 72,23)	94 (44,3)	70,43 (65,65; 75,21)
	Итого	150	69,25 (64,45; 74,05)	212	69,70 (64,14; 75,26)

Примечание: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.

Результаты

Установлено, что у пациентов обеих групп, сопоставимых по возрасту и степени тяжести заболевания, преобладали тяжелые формы заболевания и частые обострения (см. табл. 1). В табл. 2, 3 представлены основные клинико-функциональные показатели пациентов, включенных в исследование. Результаты анализа данных по умершим пациентам в группах наблюдения представлены в табл. 2.

В группе вакцинированных ПКВ-13 зафиксированы 96 (27 %) летальных исходов, а среди невакцинированных пациентов – 171 (47 %). Самый высокий показатель ОШ отмечен у пациентов с ХОБЛ I (3,3 (95%-ный ДИ – 0,43–28,44)) и IV (3,10 (95%-ный ДИ – 1,1; 8,75)) степени тяжести по GOLD. В общей группе ОШ составило 2,35 (95%-ный ДИ – 1,45; 3,77). Разница между привитыми и непривитыми имеет статистическую достоверность ($p < 0,05$).

Особый интерес представляет анализ влияния COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019) на показатели смертности у пациентов с ХОБЛ на фоне вакцинации пневмококковыми вакцинами. По данным субанализа

показано превышение данного показателя в 3,8 раза у невакцинированных больных, что свидетельствует о протективном влиянии ПКВ-13 на исходы при COVID-19.

Основными клинико-функциональными показателями, которые анализировались в течение 10 лет, были уровень одышки, оцениваемый в баллах по шкале mMRC, и динамика ОФВ₁ при проведении исследования функции внешнего дыхания. Улучшение показателей бронхиальной обструкции видно из динамики ОФВ₁ на протяжении 5 лет наблюдения: к концу 1-го года после вакцинации ПКВ-13 наблюдается статистически значимое увеличение данного показателя с положительной динамикой к 5-му году, однако к 10-му году наблюдалось статистически незначимое снижение функциональных показателей (см. табл. 3).

У пациентов, вакцинированных ПКВ-13, наблюдалась положительная динамика индекса одышки к 1-му году наблюдения, через 5 лет отмечена тенденция к увеличению с сохранением подобных изменений к 10-му году наблюдения. У невакцинированных больных к 10-му году мониторинга отмечалось неуклонное прогрессирование одышки с превышени-

Таблица 2

Число умерших и выживших пациентов с хронической обструктивной болезнью легких за 10 лет наблюдения

Table 2

The number of deceased and survivors with chronic obstructive pulmonary disease over 10 years of follow-up

Степень тяжести по GOLD	Риск	1-я группа (вакцинированные)				2-я группа (невакцинированные)				ОШ (95%-ный ДИ)
		исходно	10 лет		ассоциированные с COVID-19	исходно	10 лет		ассоциированные с COVID-19	
			выжившие	умершие			выжившие	умершие		
I	A	9	7	2	–	8	4	4	2	3,30 (0,43; 28,44)
II	B	22	14	8	2	21	9	12	6	2,33 (0,68; 7,90)
III	C	69	23	46	7	89	21	68	38	1,62 (0,80; 3,26)
IV	D	50	10	40	12	94	7	87	68	3,10 (1,10; 8,75)
	Итого	150	54	96	21	212	41	171	114	2,35 (1,45; 3,77)

Примечание: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких; COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3

Клинико-функциональные показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в процессе наблюдения

Table 3

Clinical and functional indicators patients with chronic obstructive pulmonary disease in the course of observation

Группа	Число пациентов, n	Степень одышки, баллы				ОФВ ₁ , %				p
		исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения			
			1 год	5 лет	10 лет		1 год	5 лет	10 лет	
			1	2	3		4	5	6	
1-я	150	2,99 (2,22; 3,76)	1,47 (0,93; 2,01)	1,68 (1,15; 2,21)	1,99 (1,24; 2,75)	48,88 (44,38; 53,38)	57,00 (53,49; 60,51)	57,05 (54,55; 59,55)	55,82 (53,14; 58,51)	$p_{1-4} < 0,05$
2-я	212	3,10 (2,21; 3,99)	2,55 (1,81; 3,29)	3,31 (2,87; 3,75)	3,48 (2,95; 4,0)	51,41 (46,9; 55,92)	50,42 (45,81; 55,03)	48,25 (43,07; 53,43)	42,66 (39,19; 46,12)	$p_{5-8} < 0,05$
Достоверность различий между группами			$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$		

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

ем таковой по сравнению с исходными показателями на 12 % ($p < 0,05$).

Показан позитивный тренд ОФВ₁ у пациентов, вакцинированных ПКВ-13 в 1-й год с сохранением к 5-му году наблюдения, а также статистически незначимое снижение к 10-му году. В то же время у невакцинированных больных зафиксировано неуклонное прогрессирующее уменьшение показателей респираторной функции на протяжении всех 10 лет наблюдения ($p < 0,05$).

Следующими контрольными точками наблюдения явились частота обострений и пневмоний и количество связанных с ними госпитализаций. Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70 % пациентов на момент обращения. Среди вакцинированных ПКВ-13 пациентов через 1 год наблюдения отмечалось снижение числа обострений в 6,5 раза – со 130 (показатель заболеваемости (ПЗ) – 866 на 1 000) до 25 (ПЗ – 166,7 на 1 000) случаев ($p < 0,05$). Через 5 лет количество обострений у пациентов, вакцинированных ПКВ-13, в сравнении с таковым в 1-й год после вакцинации, значительно не изменилось и составило 33 (ПЗ – 220,0 на 1 000) и 45 (ПЗ – 300,0 на 1 000) случаев через 10 лет, что в 4,0 и 2,8 раза ниже таковых показателей до начала иммунизации соответственно, что свидетельствует о том, что эффективность вакцинации ПКВ-13 сохраняется на должном уровне как минимум в течение 10 лет наблюдения (табл. 4).

В то же время увеличилось число случаев обострения во 2-й группе наблюдения (невакцинированные пациенты) – 188 случаев (ПЗ – 734,4 на 1 000) в 5-год наблюдения vs 178 случаев исходно, и 232 случая – через 10 лет мониторинга (ПЗ – 906,3 на 1 000) ($p < 0,05$). Таким образом, через 10 лет наблюдения у пациентов с ХОБЛ, привитых ПКВ-13, отмечено в 3,02 раза меньше обострений по сравнению с непривитыми (рис. 1).

К концу 1-го года наблюдения в группе вакцинированных ПКВ-13 пациентов по сравнению с невакцинированными отмечалось значительное снижение

числа госпитализаций, связанных с обострением ХОБЛ, – 25 случаев vs 143 случаев соответственно ($p < 0,05$) (0,16 на 1 пациента). К 5-му году у вакцинированных ПКВ-13 этот показатель составил 0,22 на 1 пациента, а к 10-му году – 0,3. В группе невакцинированных пациентов данный показатель к 10-му году наблюдения превысил 1 ($p < 0,05$). Таким образом, показатель госпитализации у пациентов, вакцинированных конъюгированной вакциной, в 3,6 раза меньше по сравнению с таковым у невакцинированных.

Одним из основных показателей эффективности вакцинации являлось количество пневмоний на фоне течения ХОБЛ. К 10-му году наблюдения зарегистрировано 4 случая ВБП, при которых потребовалась госпитализация в стационар, ПЗ составил 26,7 на 1 000 и был в 6,2 раза ниже такового до вакцинации ($p < 0,05$). У невакцинированных больных число пневмоний составило 45 случаев к 10-му году наблюдения (ПЗ – 212,3 на 1 000), т. е. увеличение числа бактериальных пневмоний в 1,25 раза ($p < 0,05$) (рис. 2).

Кроме того, до и после вакцинации рассчитывался и анализировался прогностический оценочный индекс BODE. У пациентов, вакцинированных ПКВ-13, отмечено достоверное снижение прогностического индекса до 2,41 в 1-й год, к 5-му году этот показатель составил 2,54, к 10-му году наблюдения – 3,33, т. е. сохранялся низкий риск неблагоприятных исходов по причине ХОБЛ. В отличие от невакцинированных пациентов, к 10-му году наблюдения показано увеличение индекса BODE до высоких уровней риска неблагоприятных исходов (табл. 5).

Обсуждение

Бактериальные и вирусные инфекции являются основными причинами обострений, госпитализации и прогрессирования заболевания у пациентов с ХОБЛ. *Streptococcus pneumoniae* является ведущим патогеном при развитии ВБП и основной причиной заболеваемости и смертности от инфекций нижних дыхатель-

Таблица 4
Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Table 4
The frequency of exacerbations, hospitalizations, and pneumonias over time patients with chronic obstructive pulmonary disease

Группа	Число пациентов, n	Число обострений ХОБЛ в год				Количество госпитализаций в год				Количество бактериальных пневмоний в год (без учета COVID-19)				Достоверность различий
		исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения			
			1 год	5 лет	10 лет		1 год	5 лет	10 лет		1 год	5 лет	10 лет	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1-я	150	130	25	33	45	143	25	32	48	25	4	7	4*	$p_{1-4} < 0,05$
2-я	212	178	150	188	232	191	192	202	240	36	28	47	45*	
Достоверность различий между группами			$p_{1-2} < 0,05$				$p_{1-2} < 0,05$				$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,05$	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – расчет на число выживших.

Note: *, calculated only for the survivors.

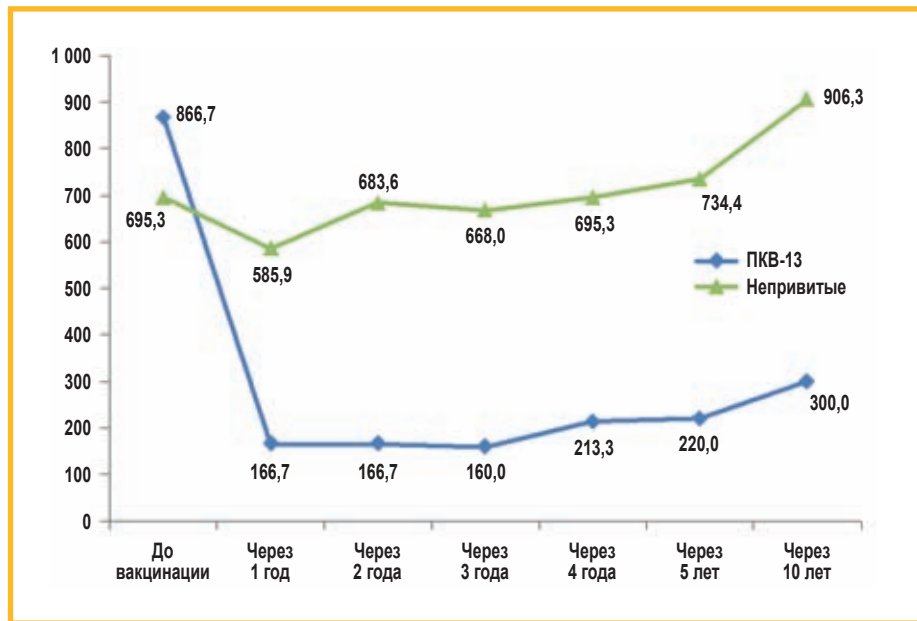


Рис. 1. Частота обострений у вакцинированных и невакцинированных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (показатель заболеваемости на 1 000 пациентов)

Примечание: ПКВ-13 – конъюгированная пневмококковая вакцина, содержащая полисахариды 13 серотипов пневмококка.

Figure 1. Rate of exacerbations in vaccinated and unvaccinated patients with chronic obstructive pulmonary disease (per 1,000 patients)

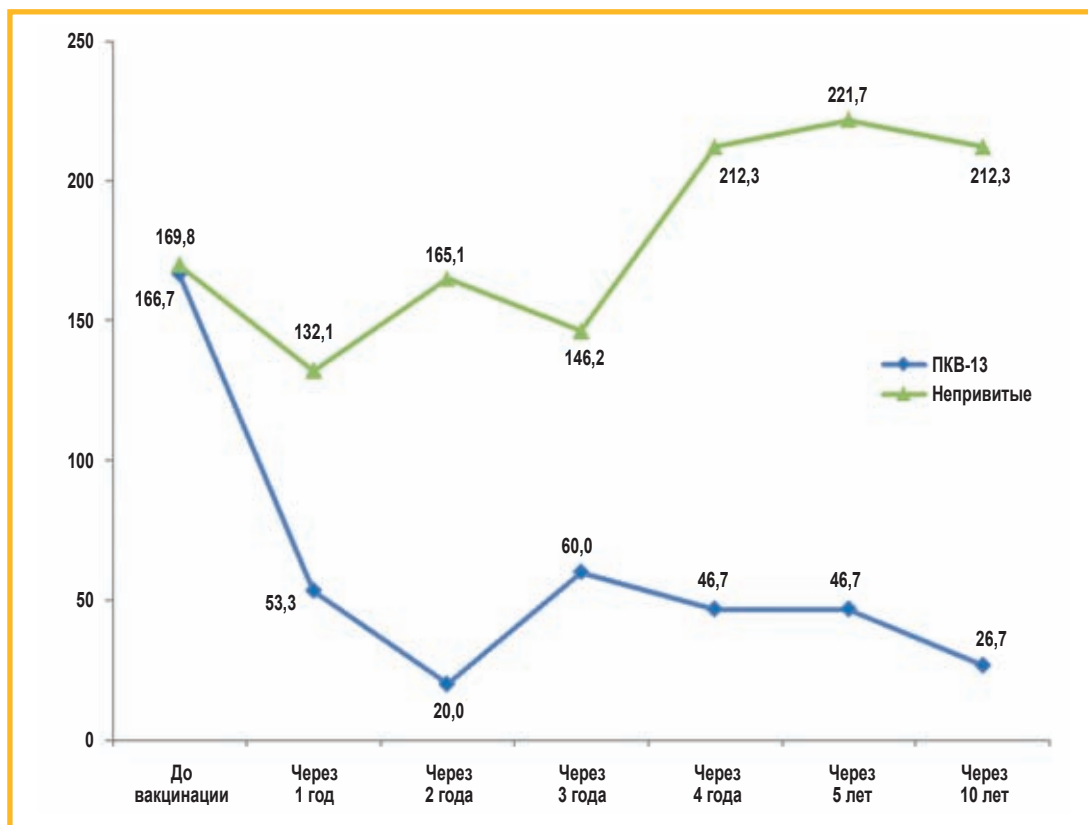


Рис. 2. Заболеваемость пневмонией среди вакцинированных и невакцинированных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (показатель заболеваемости на 1 000 пациентов)

Примечание: ПКВ-13 – конъюгированная пневмококковая вакцина, содержащая полисахариды 13 серотипов пневмококка.

Figure 2. Incidence of pneumonias among vaccinated and unvaccinated patients with chronic obstructive pulmonary disease (per 1,000 patients)

ных путей во всем мире. Данный возбудитель оказывает серьезное влияние на заболеваемость, смертность и расходы на здравоохранение. По результатам анализа госпитализаций, связанных с ХОБЛ и ассоци-

ированных с развитием пневмококковой пневмонии, показано, что в Дании их число составляет 36,1 % всех госпитализаций, приводит к увеличению числа госпитализаций в отделения интенсивной терапии (12,5 % vs

Таблица 5
Динамика показателя прогностического индекса BODE у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Table 5
BODE predictive index over time patients with chronic obstructive pulmonary disease

Индекс BODE	Исходно		1-й год		5 лет		10 лет		p
	ПКВ-13	непривитые	ПКВ-13	непривитые	ПКВ-13	непривитые	ПКВ-13	непривитые	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
	4,66 (3,5; 5,9)	4,66 (3,6; 5,7)	2,41 (1,4; 3,4)	4,29 (3,3; 5,3)	2,54 (1,5; 3,6)	5,86 (4,8; 6,9)	3,33 (2,1; 4,5)	7,5 (6,8; 8,2)	p ₁₋₃ < 0,05

Примечание: ПКВ-13 – конъюгированная пневмококковая вакцина, содержащая полисахариды 13 серотипов пневмококка.

7,7 %), случаям более длительного пребывания в больнице (9 дней vs 5 дней) и более высокой 30-дневной смертности (12 % vs 8 %) по сравнению с таковой при непневмоническом характере обострений ХОБЛ. Данный факт дополнительно подтвержден результатами британского исследования. Так, показаны значительна более высокие госпитальная летальность и 90-дневная смертность после выписки у пациентов с обострением ХОБЛ пневмококковой этиологии по сравнению с другими причинами развития пневмоний [18].

Поскольку вакцинация является одним из наиболее эффективных средств профилактики инфекционных заболеваний и их последствий, при профилактике легочных инфекций у пациентов с ХОБЛ путем вакцинации может не только снизиться нагрузка ХОБЛ и ее осложнений, но и приостановиться дальнейшее ухудшение состояния здоровья. Начиная с 2012 г., противопневмококковая вакцинация у взрослых в основном опирается на применение конъюгированных вакцин.

Оценка эффективности вакцин при ХОБЛ не проста, потому что существуют значительные сезонные и ежегодные изменения в распространенности респираторных патогенов, особенно вирусных, таких как грипп (и почти наверняка – COVID-19 в ближайшие годы). С учетом этих факторов наблюдательные исследования должны быть тщательно интерпретированы, если они не охватывают по крайней мере несколько лет, включая несколько зимних сезонов. В настоящее время описаний длительных наблюдений в доступной литературе немного, поэтому результаты каждого исследования вносят свой вклад в совершенствование подходов к разработке программ вакцинопрофилактики.

Приведенные в данном исследовании клинические критерии являются достаточно чувствительными для динамического анализа состояния респираторной системы пациента. У больных, вакцинированных ПКВ-13, одышка статистически достоверно снизилась к 1-му году наблюдения и практически осталась в пределах этих показателей через 5 и 10 лет наблюдения. Вероятно, это связано с регрессом воспалительного процесса в легочной ткани, уменьшением системного воспаления и относительным восстановлением проходности бронхов. Данные о влиянии вакцинации на уровень маркеров системного воспаления были продемонстрированы в предыдущих публикациях [19]. Согласно приведенным данным, показаны как крат-

косрочная (в 1-й год наблюдения) эффективность ПКВ-13, так и сохранение достаточной клинической эффективности на протяжении как минимум 10-летнего периода наблюдения.

При COVID-19 отмечены определенные сложности ведения пациентов с ХОБЛ. Во-первых, по результатам метаанализов подтверждено, что риск тяжелого COVID-19 у пациента с уже существующей ХОБЛ в 4 раза выше по сравнению с таковым у лиц без ХОБЛ, при этом подчеркиваются важность строгого контроля над распространением COVID-19 и настоятельная необходимость следования стратегии профилактики заражения у пациентов с уже существующей ХОБЛ [20]. Во-вторых, по данным крупных когортных исследований и базы данных N3C показано, что ХОБЛ связана с худшими исходами COVID-19 (ОШ – 1,67; 95%-ный ДИ – 1,37–2,03) [21]. В-третьих, риск развития бактериальных, в частности пневмококковых пневмоний у пациентов с ХОБЛ на фоне развития острого вирусного поражения значительно повышается [22]. Согласно полученным данным показано, что применение конъюгированной пневмококковой вакцины ПКВ-13 оказывает непосредственное влияние на выживаемость пациентов, уменьшая показатель смертности в 3,8 раза, главным образом за счет снижения воспаления в респираторном тракте.

Оценочный прогностический индекс BODE, широко применяемый для оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией и представляющий собой мультипараметрическую систему оценки состояния пациента с ХОБЛ в баллах, имеет большую предсказательную точность, чем показатель ОФV₁. Согласно представленным данным, индекс BODE показал достоверное снижение риска неблагоприятных исходов у вакцинированных пациентов с ХОБЛ в долгосрочной перспективе. На основании показателя индекса BODE можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- при применении ПКВ-13 в долгосрочной перспективе (минимум 10-летний период наблюдения) у пациентов с ХОБЛ стабилизируются основные клинико-функциональные показатели респираторной системы;

- при использовании ПКВ-13 сохраняется низкий уровень риска неблагоприятных событий по индексу BODE;
- при вакцинопрофилактике ПКВ-13 увеличивается выживаемость пациентов в 10-летнем горизонте (ОШ – 2,35; 95%-ный ДИ – 1,45–3,77), в т. ч. на фоне развития острого вирусного повреждения при COVID-19.

Литература

1. Richie R.C. Morbidity and mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Insur. Med.* 2023; 49 (4): 230–243. DOI: 10.17849/insm-49-04-230-243.1.
2. Global Initiative Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Lung Disease: 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Accessed: September 02, 2023]
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
4. Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? *Пульмонология.* 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476.
5. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60 (1): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
6. Almagro P., Calbo E., Ochoa de Echaguen A. et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002; 121 (5): 1441–1448. DOI: 10.1378/chest.121.5.1441.
7. Viniol C., Vogelmeier C.F. Exacerbations of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (147): 170103. DOI: 10.1183/16000617.0103-2017.
8. Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3457–3468. DOI: 10.2147/copd.s140378.
9. Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 15948. DOI: 10.1038/s41598-021-95129-w.
10. Torres A., Blasi F., Dartois N., Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015; 70 (10): 984–989. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
11. Jackson M.L., Nelson J.C., Jackson L.A. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57 (5): 882–888. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02223.x.
12. Juthani-Mehta M., De Rekeneire N., Allore H. et al. Modifiable risk factors for pneumonia requiring hospitalization of community-dwelling older adults: the health, aging, and body composition study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61 (7): 1111–1118. DOI: 10.1111/jgs.12325.
13. Choi K.Y., Lee H.J., Lee J.K. et al. Rapid FEV1/FVC decline is related with incidence of obstructive lung disease and mortality in general population. *J. Korean Med. Sci.* 2023; 38 (1): e4. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e4.
14. Li Y., Zhang R., Shan H. et al. FVC/DL_{CO} identifies pulmonary hypertension and predicts 5-year all-cause mortality in patients with COPD. *Eur. J. Med. Res.* 2023; 28 (1): 174. DOI: 10.1186/s40001-023-01130-6.
15. Bustamante-Fermosel A., De Miguel-Yanes J.M., Duffort-Falcó M., Muñoz J. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25 (5): 515–522. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.09.014.
16. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество; 2012. Доступно на: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-3/17409-globalnaya_strategiya_dagnostiki_lecheniya_i_proflaktiki_hronicheskoy_obstruktivnoj_bolezni_lyogkih_2011_gold.pdf?ysclid=lm6xa50iz356890805 [Дата обращения: 02.09.23].

17. Gough J. Discussion on the diagnosis of pulmonary emphysema. *J. Proc. R. Soc. Med.* 1952; 45 (9): 576–586. DOI: 10.1177/003591575204500902.
18. Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3457–3468. DOI: 10.2147/COPD.S140378.
19. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Маркеры системного воспаления как предикторы кардиологических осложнений у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (11): 40–44. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000042.
20. Singh D., Mathioudakis A.G., Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (2): 76–83. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000834.
21. Huang B.Z., Chen Z., Sidell M.A. et al. Asthma disease status, COPD, and COVID-19 severity in a large multiethnic population. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (10): 3621–3628.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.030.
22. Halpin D.M.G., Vogelmeier C.F., Agusti A. COVID-19 and COPD: lessons beyond the pandemic. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 321 (5): L978–982. DOI: 10.1152/ajplung.00386.2021.

Поступила: 08.09.23

Принята к печати: 01.10.23

References

1. Richie R.C. Morbidity and mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Insur. Med.* 2023; 49 (4): 230–243. DOI: 10.17849/insm-49-04-230-243.1.
2. Global Initiative Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Lung Disease: 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Accessed: September 02, 2023]
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
4. Avdeev S.N. [Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease?] *Pul'monologiya.* 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476 (in Russian).
5. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Román Sánchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60 (1): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
6. Almagro P., Calbo E., Ochoa de Echaguen A. et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002; 121 (5): 1441–1448. DOI: 10.1378/chest.121.5.1441.
7. Viniol C., Vogelmeier C.F. Exacerbations of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (147): 170103. DOI: 10.1183/16000617.0103-2017.
8. Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3457–3468. DOI: 10.2147/copd.s140378.
9. Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 15948. DOI: 10.1038/s41598-021-95129-w.
10. Torres A., Blasi F., Dartois N., Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015; 70 (10): 984–989. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
11. Jackson M.L., Nelson J.C., Jackson L.A. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57 (5): 882–888. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02223.x.
12. Juthani-Mehta M., De Rekeneire N., Allore H. et al. Modifiable risk factors for pneumonia requiring hospitalization of community-dwelling older adults: the health, aging, and body composition study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61 (7): 1111–1118. DOI: 10.1111/jgs.12325.

13. Choi K.Y., Lee H.J., Lee J.K et al. Rapid FEV1/FVC decline is related with incidence of obstructive lung disease and mortality in general population. *J. Korean Med. Sci.* 2023; 38 (1): e4. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e4.
14. Li Y., Zhang R., Shan H. et al. FVC/DL_{CO} identifies pulmonary hypertension and predicts 5-year all-cause mortality in patients with COPD. *Eur. J. Med. Res.* 2023; 28 (1): 174. DOI: 10.1186/s40001-023-01130-6.
15. Bustamante-Fermosel A., De Miguel-Yanes J.M., Duffort-Falcó M., Muñoz J. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25 (5): 515–522. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.09.014.
16. [Global Initiative Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Lung Disease. Revised 2011]. Translation from English edited by A.S.Belevsky. Moscow: Russian Respiratory Society; 2012. Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-3/17409-globalnaya_strategiya_diagnosticski_lecheniya_i_profilaktiki_hronicheskoy_obstruktivnoj_bolezni_lyogkih_2011_gold.pdf?ysclid=lm6xa50iz356890805 [Accessed: September 02, 2023] (in Russian).
17. Gough J. Discussion on the diagnosis of pulmonary emphysema. *J. Proc. R. Soc. Med.* 1952; 45 (9): 576–586. DOI: 10.1177/003591575204500902.
18. Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3457–3468. DOI: 10.2147/COPD.S140378.
19. Ignatova G.L., Antonov V.N. [Systemic inflammatory markers as predictors of cardiac complications in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease]. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (11): 40–44. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.000042 (in Russian).
20. Singh D., Mathioudakis A.G., Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022; 28 (2): 76–83. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000834.
21. Huang B.Z., Chen Z., Sidell M.A. et al. Asthma disease status, COPD, and COVID-19 severity in a large multiethnic population. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (10): 3621–3628.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.030.
22. Halpin D.M.G., Vogelmeier C.F., Agusti A. COVID-19 and COPD: lessons beyond the pandemic. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 321 (5): L978–982. DOI: 10.1152/ajplung.00386.2021.

Received: September 08, 2023

Accepted for publication: October 01, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Галина Л. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal

State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Director, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”, Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Антонов Владимир Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Vladimir N. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Блинова Елена Владимировна — к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, ведущий научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: blinel@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>)

Elena V. Blinova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Leading Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: blinel@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2507-5941>)

Участие авторов

Игнатова Г.Л. — разработка дизайна, руководство исследованием, подготовка статьи

Авдеев С.Н. — разработка дизайна, анализ литературы, редактирование статьи

Антонов В.Н. — разработка дизайна, проведение исследования, написание статьи

Блинова Е.В. — проведение исследования

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE; внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors Contribution

Ignatova G.L. — design development, research management, article preparation

Avdeev S.N. — design development, literature analysis, article editing

Antonov V.N. — design development, research, article writing

Blinova E.V. — research

All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.