

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Сташевская Юлия Анатольевна**

**Сравнительная характеристика эпидемического процесса  
пневмококковой инфекции при ее различных нозологических формах  
(внебольничные пневмонии, острые средние отиты,  
бактериальные менингиты)**

14.02.02 – эпидемиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент Т.В. Сафьянова

Барнаул – 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Современная эпидемиологическая ситуация по пневмококковой инфекции.....	14
1.2. Этиология пневмококковой инфекции: серотиповые особенности .....	17
1.3. Эпидемиология пневмококковой инфекции.....	19
1.4. Диагностика и профилактика пневмококковой инфекции.....	25
1.5. Эпидемиологический надзор и контроль за пневмококковой инфекцией.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	37
2.1. Материалы исследования.....	38
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Эпидемиологическиеметоды исследования.....	42
2.2.2. Микробиологическиеметоды исследования.....	48
2.2.3. Молекулярно-биологическиеметоды исследования.....	51
2.2.4. Статистическиеметоды исследования.....	52
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ.....	54
3.1. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости внебольничными пневмониями на территории Алтайского края в сравнении с Россией.....	54
3.2. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости острыми средними отитами на территории Алтайского края в сравнении с Россией.....	60
3.3. Ретроспективный анализ заболеваемости бактериальными менингитами на территории Алтайского края.....	64

3.4. Ретроспективный анализ внутригодовой динамики острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей подтвержденной пневмококковой этиологии .....	68
3.5. Вакцинация против пневмококковой инфекции и возможность ее влияния на заболеваемость при ее различных нозологических формах.....	74
ГЛАВА 4. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМУ НАДЗОРУ ЗА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ПРИМЕРЕ АЛТАЙСКОГО КРАЯ.....	79
4.1. Направления оптимизации информационной подсистемы эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией.....	79
4.1.1. Схема сбора и обработки информации по пневмококковой инфекции.....	80
4.1.2. Проблемно-ориентированная база данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края», как элемент информационной подсистемы эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией.....	82
4.1.3. Сбор и обработка информационных потоков по пневмококковой инфекции из стационарных учреждений социального обслуживания.....	85
4.2. Микробиологический мониторинг.....	87
4.2.1. Распространенность носоглоточного носительства среди привитых и непривитых детей и взрослых в организованных коллективах г. Барнаула.....	88
4.2.2. Результаты серотипирования <i>S. pneumoniae</i> .....	91
4.2.3. Результаты оценки чувствительности <i>S. pneumoniae</i> к антибиотикам и дезинфицирующим средствам.....	93
4.3. Оценка эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции.....	96
4.3.1. Оценка эффективности вакцинации детей до 5 лет г. Барнаула.....	96
4.3.2. Оценка эффективности вакцинации в закрытом детском коллективе г. Барнаула.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107

ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	150
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	153

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Во всем мире по количеству летальных исходов среди инфекций, управляемых иммунопрофилактикой, заболевания пневмококковой этиологии занимают лидирующие позиции [185, 186]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пневмококковая инфекция (ПИ) ежегодно уносит жизни 1,6 млн человек. Около 1 млн из них составляют дети, 40% из которых – дети первых 5 лет жизни [23, 62, 63, 119].

Максимальный риск развития ПИ существует у детей младше 5 лет и взрослых старше 65 лет. Ежегодно в мире пневмококковые пневмонии встречаются у 39 тыс. детей, пневмококковые отиты – у 713 тысяч, а пневмококковые бактериемии – у 3 тысяч [144, 182]. Имеются данные о заболеваемости ПИ на территории Российской Федерации (РФ) только по отдельно организованным исследованиям, так как данная инфекция не подлежит обязательной регистрации и в регионах не мониторируется [5, 72, 85, 105]. Обязательной регистрации подлежат только отдельные формы ПИ. В 2011 году, согласно приказу Росстата от 31.12.2010 № 482 внебольничные пневмонии (ВП) были введены в формы 1 и 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Недостаточный уровень микробиологического подтверждения диагнозов заболеваний при различных нозологических формах ПИ не дает точных представлений о широте ее распространения.

В развитии эпидемического процесса ПИ важную роль играют социальные факторы, среди которых особое место занимает скученность коллектива, предопределяющая увеличение числа носителей [17]. По данным Р.С. Козлова доля носительства *S. pneumoniae* среди организованных детей в дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ) составляет от 25 до 72,2%, а в интернатах – от 11,1 до 86,7% [30]. Заболеваемость при различных нозологических формах ПИ

в группах риска превышает показатели в популяции в целом в 5-100 раз. К данным группам относятся дети до 2 лет, лица старше 65 лет, пациенты с рядом хронических заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, печени, сахарным диабетом, с функциональной или анатомической аспленией, иммунодефицитными состояниями вне зависимости от возраста, медицинские работники [16, 46, 84].

Повсеместная распространенность *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*, пневмококк) связана с большой разновидностью серотипов (более 90) [25, 40]. Однако серотиповой пейзаж *S. pneumoniae* уточнен не на всех территориях России.

### **Степень разработанности темы**

По данным зарубежных авторов формированию антибиотикорезистентных штаммов пневмококка способствует применение антибактериальных препаратов (АБП), которые наиболее часто назначают детям с острыми средними отитами (ОСО) [144, 165, 172, 180]. Устойчивость к пенициллину в некоторых странах достигает 35% и более [12, 31, 75, 109, 178]. По данным отечественных ученых в 2011-2012 гг. 29% штаммов *S. pneumoniae* резистентны к пенициллину, 26% – к макролидам и 50% – к ко-тримоксазолу [76]. Немногочисленны исследования по оценке резистентности выделенных пневмококков к дезинфицирующим средствам (ДС). Наличие мониторинга за резистентными штаммами пневмококка позволяет обеспечить адекватность антибиотикотерапии и предотвратить распространение антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* [18].

Предупредить распространение ПИ возможно лишь с помощью вакцинации [17, 18, 39, 63, 159].

В 2014 году вакцинация против ПИ включена в Национальный календарь профилактических прививок РФ. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы вакцинопрофилактики детей до 2-х лет против ПИ в России свидетельствует о высокой профилактической эффективности иммунизации [22, 73, 88]. Однако отследить изменения в эпидемиологической

обстановке крайне затруднительно, так как отсутствует адекватная информационная подсистема эпидемиологического надзора (ЭН) в части эпидемиологического и микробиологического мониторинга на территории нашей страны.

С учетом вышеизложенного, в современных условиях имеется необходимость разработки и внедрения комплекса мероприятий по повышению эффективности информационной подсистемы ЭН за ПИ.

### **Цель исследования**

Научное обоснование оптимизации информационной подсистемы ЭН за ПИ на основе сравнительной оценки эпидемиологических проявлений различных ее нозологических форм (ВП, ОСО, БМ), распространенности носительства, серотипового пейзажа *S. pneumoniae* среди привитых и непривитых групп населения и микробиологических свойств возбудителя.

### **Задачи исследования**

1. Определить и оценить эпидемиологические проявления при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ) за период 2011-2017 гг.
2. Изучить уровень носительства и серотиповой пейзаж *S. pneumoniae* среди привитых и непривитых групп населения.
3. Оценить влияние вакцинации против ПИ на число эпизодов заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов и объемы потребляемых антибиотиков, назначенных для лечения данных нозологий в условиях закрытого детского коллектива и неорганизованных детей до 5 лет, наблюдавшихся на педиатрических участках г. Барнаула.
4. Разработать региональную проблемно-ориентированную базу данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» и дать рекомендации по оптимизации информационной подсистемы ЭН за ПИ.

### **Научная новизна**

Получены новые данные, свидетельствующие об идентичности эпидемиологических проявлений различных нозологических форм ПИ (ВП, ОСО, БМ):

– единые тенденции в многолетней динамике заболеваемости ВП и ОСО с пиком в 2014 г. ( $604,0 \pm 5,01^0/0000$  и  $885,6 \pm 6,1^0/0000$  соответственно), стабильно высоким уровнем в 2015-2017 гг. ( $494,5 \pm 4,5^0/0000$  и  $779,2 \pm 5,7^0/0000$  соответственно) (прямая умеренная корреляционная связь ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ )) и отсутствием выраженной тенденции к изменению в течение исследуемого периода с 2011 по 2017 годы суммарного нормированного показателя заболеваемости ПИ на фоне изменения этиологической структуры нозологий в сторону увеличения доли ВП, снижения доли БМ, относительно стабильных показателях доли ОСО;

– схожие характеристики внутригодовой динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ (пик заболеваемости в октябре-декабре ( $29,6 \pm 0,5\%$ ,  $28,9 \pm 0,3\%$  и  $45,7 \pm 7,3\%$  соответственно), прямая сильная корреляционная связь с заболеваемостью ОРИ ВДП, подтвержденной пневмококковой этиологии ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,940$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,54$ ,  $p<0,05$  соответственно), общие группы риска заболеваемости ВП, ОСО и БМ (дети до 14 лет) и изменения в тенденциях динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ в 2014-2017 гг. на фоне проведения вакцинации против ПИ в рамках Национального календаря профилактических прививок России среди детей, подростков и взрослых (снижение заболеваемости ВП на 31,3%, 51,1% и стабилизация показателя соответственно;

– снижение заболеваемости ОСО на 11,4%, 21,9% и 19,8% соответственно;

– снижение заболеваемости БМ на 40% среди детей и 45,5% среди взрослых);

– высокий удельный вес *S. pneumoniae* в этиологической структуре (ВП –  $24,6 \pm 4,9\%$ , ОСО –  $39,7 \pm 6,2\%$ , БМ –  $44,2 \pm 7,6\%$ ).

Установлено изменение серотипового пейзажа пневмококков под влиянием вакцинации против ПИ со сменой циркулирующих штаммов среди привитых (серотипы 7А, 6С, 6Д, не входящие в вакцину, среди воспитанников Дома ребенка –  $23,9 \pm 6,3\%$ ) и распространение носительства *S. pneumoniae* вакцинальных серотипов 3, 6А, 6В, 7F и 19F в организованных коллективах разных возрастных групп среди непривитого населения (ДОУ –  $34,9 \pm 5,1\%$ , Детский дом –  $33,3 \pm 7,5\%$ ,



Дом ребенка специализированный –  $66,7 \pm 27,2\%$ , Госпиталь ветеранов –  $3,3 \pm 2,3\%$ , Центр социальной адаптации –  $13,8 \pm 4,3\%$ ).

Определена значимость вакцинации против ПИ в снижении объемов АБП для лечения воспалительных заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов.

Обоснована необходимость разработки и внедрения проблемно-ориентированной базы данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» в информационную систему ЭН за ПИ с включением микробиологического мониторинга, обусловившего приближение регистрируемой заболеваемости к фактической, определение полирезистентных штаммов *S. pneumoniae* к антибиотикам и дезинфектантам и обеспечение своевременности противоэпидемических мероприятий.

#### **Теоретическая значимость**

Получены новые знания об интенсивности, динамике, тенденциях, структуре заболеваемости при нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ), и изменении данных проявлений под влиянием плановой иммунизации против ПИ.

Определены наиболее значимые серотипы циркулирующих в регионе штаммов пневмококка среди детей и взрослых, установлены их устойчивость к антибактериальным и дезинфицирующим средствам и влияние вакцинации против ПИ на смену циркулирующих штаммов: среди привитых – серотипы 7А, 6С, 6Д, не входящие в вакцину ( $23,9 \pm 6,3\%$ ), среди непривитого населения – распространение *S. pneumoniae* вакцинальных серотипов 3, 6А, 6В, 7F и 19F.

#### **Практическая значимость**

Разработанные региональные рекомендации по совершенствованию информационной подсистемы ЭН за ПИ в части оптимизации эпидемиологического и микробиологического мониторинга (акт внедрения Министерства здравоохранения Алтайского края, 2019), созданная региональная проблемно-ориентированная база данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» (акт внедрения ГБУЗ «Областная детская больница», г. Южно-Сахалинск, 2019) позволили повысить эффективность оперативного получения

информации по заболеваемости ПИ и способствовали принятию быстрых и адекватных управленческих решений.

Выявленная устойчивость выделенных штаммов пневмококка к антибиотикам: линкозамидам (клиндамицину) – 55,9%, макролидам (эритромицину) – 72,9% и тетрациклину – 45,8%, а также к хлорсодержащим дезинфектантам – до 34,7%, позволила посредством коррекции дезинфекционного режима и антимикробной терапии повысить эффективность профилактических, противоэпидемических и лечебных мероприятий в медицинских организациях и организованных коллективах (акт внедрения КГБУЗ «Дом ребенка специализированный, г. Барнаул», 2019).

Вакцинация против ПИ позволила снизить заболеваемость детей воспалительной патологией органов дыхания и ЛОР-органов (в закрытом детском коллективе в 5,8 раза ( $p < 0,05$ ), в детских медицинских организациях г. Барнаула индекс эффективности вакцинации составил 1,6) и объем АБП для лечения данных нозологических форм (на 52,7%).

### **Методология и методы исследования**

В ходе исследования применялись эпидемиологические (описательно-оценочный, аналитический), микробиологические, молекулярно-биологические, статистические методы.

Исследование было комплексным в пределах территории Алтайского края и носило многолетний характер с 2009 по 2017 гг.

Лабораторные исследования проводились в лицензированных лабораториях: бактериологической лаборатории ООО «Клинико-диагностическая лаборатория «Здоровье», г. Барнаул; бактериологической лаборатории КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул»;

Часть исследований по определению серотипового пейзажа выделенных пневмококков проведена совместно с профессором, заведующим отделом молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА РФ С.В. Сидоренко, г. Санкт-Петербург.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Основные характеристики заболеваемости при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ) характеризуются общими эпидемиологическими проявлениями.

2. Установлено изменение серотипового пейзажа при носительстве *S. pneumoniae* в организованных коллективах разных возрастных групп под влиянием вакцинации против ПИ со сменой циркулирующих штаммов среди привитых и распространением вакцинальных серотипов среди непривитого населения; выявлено снижение объемов АБП для лечения воспалительных заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов.

3. Разработанная проблемно-ориентированная база данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» позволила оптимизировать информационное обеспечение ЭН за ПИ, повысить качество эпидемиологической диагностики и обеспечить своевременность управленческих решений.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования обусловлена комплексным подходом с применением современных методов исследования и адекватной математико-статистической обработкой данных, обширным объемом фактического материала.

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР (номер государственной регистрации 01950005813).

Материалы настоящего исследования доложены и обсуждены на XVII, XVIII, XIX городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (г. Барнаул, 2015-2017 гг.), Межрегиональной научно-практической конференции «Иммунопрофилактика: новый вектор развития» (г. Барнаул, 2015 г.), V Итоговой конференции научного общества молодых ученых и студентов, посвященной 70-летию победы в Великой отечественной войне (г. Барнаул, 2015 г.), XVI научно-практической конференции Алтайского государственного медицинского университета, посвященной Дню Российской науки (г. Барнаул, 2016 г.), Межрегиональной научно-практической конференции

«Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема» (г. Барнаул, 2016-2018 гг.), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Обеспечение эпидемиологической безопасности и профилактика инфекций в хирургии» (г. Казань, 2016 г.), Краевой научно-практической конференции «Инфектология и рациональная терапия» (г. Барнаул, 2016 г.), Краевой научно-практической конференции эпидемиологов, бактериологов, инфекционистов, главных медицинских сестер «Итоги работы в 2016 году и задачи на 2017 год» (г. Барнаул, 2017 г.), II и III итоговых научно-практических конференциях научного общества молодых ученых, инноваторов и студентов (г. Барнаул, 2017-2018 гг.), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Риск-ориентированные технологии в обеспечении эпидемиологической безопасности медицинской деятельности» (г. Пермь, 2017 г.), Научно-практической конференции «Современная медицинская наука: достижения и перспективы» (г. Барнаул, 2018 г.), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике: ИСМП, инфекции, паразитозы» (г. Тюмень, 2018 г.), на V конгрессе Евро-азиатского общества по инфекционным болезням (г. Новосибирск, 2018 г.).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от 12.11.2019 г.).

#### **Личный вклад автора в проведенные исследования**

Автором лично выполнены следующие этапы диссертационного исследования: планирование, организация, систематизация и сбор первичных данных, статистическая обработка результатов исследования и анализ полученных

данных. Проведены исследования по оценке распространенности носительства *S. pneumoniae* среди различных групп населения, отобран и проанализирован материал для определения серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих на изучаемой территории. В рамках анализа эффективности вакцинопрофилактики проведена оценка влияния вакцинации против ПИ 10-валентной и 13-валентной конъюгированной вакциной (ПКВ) на число эпизодов заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов и курсов потребляемых антибиотиков, назначенных для лечения данных нозологий на территории Алтайского края. Определена чувствительность пневмококков к различным классам антимикробных препаратов и дезинфектантам с разработкой рекомендаций по организации мониторинга антимикробной и дезинфектанторезистентности выделенных штаммов. Сформулированы и обоснованы предложения по оптимизации информационных подсистем ЭН и эпидемиологического контроля (ЭК) за ПИ.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621430 «Внебольничные пневмонии Алтайского края» от 04.09.2018 г., 1 статья – в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus;

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 154 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Иллюстрирована 17 таблицами и 30 рисунками. Список использованной литературы включает 188 работ, в том числе 82 работы – иностранных авторов.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Современная эпидемиологическая ситуация по пневмококковой инфекции

По данным ВОЗ ПИ занимает ведущую позицию в причинах заболеваемости и смертности во всех странах мира среди инфекций, управляемых иммунопрофилактикой [186]. *S. pneumoniae* относится к составу нормальной микрофлоры человека, колонизируя слизистые оболочки верхних дыхательных путей, является одним из основных возбудителей бактериальных респираторных инфекций, синуситов, отитов, а также вносит весомый вклад в этиологию инвазивных форм, таких как пневмония, менингит, септические состояния и бактериемии, при генерализации процесса и попадании микроорганизма в кровь [62, 69, 76, 137]. Реже встречаются иные локализации ПИ – флегмона, эндокардит, септический артрит, первичный перитонит и др. [74, 88, 144, 165].

Наиболее реальные данные о заболеваемости ПИ представлены в зарубежных источниках, что объясняется разницей диагностики заболеваний и системой ЭН [18]. По данным М.Н. Rozenbaum с соавторами распространенность пневмоний в Северной Америке и Европе колеблется от 5 до 10 человек на 1 тыс. взрослого населения [176]. Проведенные исследования в Финляндии и США показали, что у детей от 0 до 5 лет *S. pneumoniae* вызывает более 80% от всех пневмоний и около 50% в более старшем возрасте [143]. Экстраполируя эти данные на Российскую Федерацию с численностью населения приблизительно в 140 млн человек, можно предположить, что ежегодно около 1,5 млн человек взрослого населения страны переносят пневмококковую пневмонию. Однако, А.Г. Чучалин в своей статье приводит данные, которые свидетельствуют, что только около 400 тыс. человек в год поступают в стационары с данным диагнозом,

а летальность от этой нозологии составляет 10% [99]. Это свидетельствует о том, что около 1 млн человек не был вовремя поставлен диагноз «пневмония». Данные, приведенные В.К. Таточенко, показывают, что до введения плановой вакцинации детей против ПИ в России у детей от 0 до 5 лет в год регистрировалось 85 тыс. случаев пневмококковых пневмоний (показатель заболеваемости 10,6 на 1000), у детей от 0 до 15 лет – 125 тыс. (показатель заболеваемости 4,9 на 1000) [90].

Уровень смертности от пневмоний в последние годы неизменно растет [160, 176]. В России пневмония среди всех причин летальности занимает 6-е место, в том числе – лидирующую позицию среди инфекционных патологий [28]. Дети раннего возраста при пневмококковой пневмонии склонны к развитию эмпиемы легких и деструкции, повышающих риск формирования неблагоприятного исхода, чаще, чем при других формах пневмонии. А у пожилых больных этот риск выше на 5-7%, чем у молодых, особенно у находящихся в геронтологических центрах и домах престарелых, где уровень летальности от пневмоний достигает 20-50% [30, 62, 149, 151]. Поэтому в РФ чрезвычайно высока смертность от пневмоний среди детей 1-го года жизни (37 на 100 тыс. населения), больных старше 55 лет (48,2 на 100 тыс. населения) и пожилых (78,5 на 100 тыс. населения) [29, 87, 187]. Особо тяжело протекает пневмония с бактериемией, однако мукозальные (небактериемические) пневмонии составляют 60-80% от всех случаев пневмококковых пневмоний [90, 164].

Особый интерес вызывают ВП как группа нозологий с особенностями развития эпидемического процесса, имеющих потенциал к массовому распространению, характеризующихся этиологической спецификой с определенными эпидемическими возможностями, а именно – образованием эпидемических очагов [21, 55, 56, 81]. В мире заболеваемость ВП составляет около 10-12 на 1000 человек в год [85, 183]. В пяти европейских странах (Франция, Великобритания, Италия, Испания, Германия) более 3 млн случаев заболевания ВП регистрируется в течение года, а в США свыше 5 млн случаев ВП диагностируется ежегодно, из них 1,2 млн человек подлежат госпитализации. В развитых странах смертность от ВП составляет порядка 50-60 на 100 000

населения [6, 34]. В России, по данным некоторых авторов, заболеваемость ВП составляет от 315,1 до 389,2 на 100 000 населения, летальность – от 1 до 30% [6, 20, 77, 85]. Несмотря на то, что с 2011 года ВП подлежат обязательной регистрации, во многих регионах РФ, в том числе и в Алтайском крае (АК), заболеваемость данной нозологией ранее не изучалась.

Менингит как одна из клинических форм ПИ волнует весь мир, так как является причиной высокого уровня инвалидизации детей младше 5 лет и более 60 тыс. смертей ежегодно [102, 115]. В Европе заболеваемость пневмококковыми менингитами (ПМ) детей младше 2 лет составляет от 5 до 10 случаев на 100 тыс. соответствующего населения, в РФ данный показатель среди детей до 5 лет в среднем равен 8 на 100 тыс. [16]. В зависимости от клинических форм, возраста и этиологии летальность при бактериальных менингитах (БМ) в развитых странах представлена от 3 до 19%, в развивающихся странах – 37-69% [3, 30, 35]. При менингитах пневмококковой этиологии летальность составляет около 15%, что превышает аналогичный показатель при менингококковом менингите в 5-7 раз, а при менингите гемофильной этиологии типа b – в 2-4 раза [18, 124].

Соотношение этиологических патогенов в отношении менингита не всегда одинаково и зависит от климатических условий, уровня иммунопрофилактики, территории, а именно от напряженности эпидемиологической ситуации [25, 114, 146]. Так, например, в США в 1986 году этиологическая структура основных возбудителей бактериальных менингитов была представлена менингококками – 14%, пневмококками – 18% и гемофильной палочкой типа b – 45%. После начала вакцинации против *Haemophilus influenzae* типа b через 10 лет на первое место вышли пневмококки, составляя 30-50% от всех возбудителей БМ [112, 128]. Согласно данным организованного в 2014 году Референс-центра по мониторингу за гнойными бактериальными менингитами (ГБМ) и ГФМИ при Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии (ЦНИИЭ, Москва), который осуществляет сбор информации по данным заболеваниям на добровольной основе с субъектов РФ, в России в этиологической структуре ГБМ на первом месте – *Neisseria meningitidis*, на втором – *S. pneumoniae*, на третьем – *Haemophilus*



*influenza muna b* [36, 94, 105].

Острый средний отит (ОСО) является наиболее распространенной инфекционной патологией среди заболеваний ЛОР-органов во всем мире, особенно у детей в возрасте до 2 лет, при этом на долю пневмококковых средних отитов приходится 28-55% от общего числа всех случаев. Ежегодно насчитывается около 709 млн заболевших ОСО, из которых дети до 5 лет составляют 51%, а частота встречаемости осложнений после перенесенного заболевания – 30,8 на 10 тыс. человек [18, 61, 126, 138]. К трехлетнему возрасту около 80-90% детей как минимум единожды переносят острый средний отит [15, 80, 140]. Заболеваемость ОСО детского населения в г. Москве в год примерно равна 6 тыс. случаев на 100 тыс. соответствующего населения [41].

В России отсутствуют точные статистические данные о частоте встречаемости ПИ, имеется регистрация лишь отдельных нозологических форм (внебольничные пневмонии, отиты, менингиты), которые нередко обусловлены пневмококками. В большинстве своем они остаются этиологически не идентифицированными. О распространенности *S. pneumoniae* говорят только отдельные исследования [9, 21, 49, 105].

## **1.2. Этиология пневмококковой инфекции: серотиповые особенности**

*S. pneumoniae* относится к условно-патогенной микрофлоре человека, является факультативным анаэробом [30]. Капсула данного микроорганизма имеет полисахаридную природу. Она предотвращает воздействие клеток иммунной системы на бактерию. От состава полисахаридов капсулы зависит вирулентность и патогенность возбудителя, а также антибиотикорезистентность, которые определяются серотипом *S. pneumoniae* [58, 93]. Серотиповая распространенность пневмококка в мире неоднородна. На сегодняшний день известно 94 серотипа

пневмококка [22, 30, 104, 105]. Из них 20 серотипов обусловлены наибольшей вирулентностью и вызывают около 80% инвазивных форм с тяжелым течением болезни, а 13 – обеспечивают до 75% заболеваний [30, 104, 108]. Это говорит о том, что существуют закономерности между серотипом возбудителя и тяжестью ПИ. Серотипы, вызывающие инвазивные формы ПИ, представляют наибольшую опасность, зачастую угрожая жизни [45, 91]. По некоторым данным, в развитых странах мира, учитывая географическое положение, возрастной критерий, социально-экономические и генетические особенности, а также различия статистического учета, заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями (ИПИ) варьируется от 8 до 34 случаев на 100 тыс. населения, 10-30% составляет уровень смертности [18, 32, 113].

Вирулентность среди различных серогрупп пневмококков варьирует. В группу с высоким инвазивным потенциалом входят серотипы 1, 3, 4, 5, 7F, 8, 14, 19A; с низким – 6A, 6B, 11A/11E, 15B, 19F, 23F [83, 97]. Пневмонию с эмпиемой зачастую вызывает серотип 1, а также данный серотип является причиной около 10% ИПИ у детей до 5 лет [1, 44]. Серотипом «эпидемических» вспышек считается серотип 5, при колонизации носоглотки детей раннего возраста чаще встречается серотип 6A [26]. Серотип 3 во многих странах мира, в том числе и России, является причиной ОСО с частотой до 18%, причиной пневмоний – до 14,4% [82, 105].

Результаты отдельных эпидемиологических исследований показали, что чаще других колонизируют носоглотку человека серотипы 3, 19F, 23F – в Белоруссии; 3, 6B, 23F – в Украине; 3, 19F, 23F, 19A, 6B, 14 – в Италии; 19F, 6A/B, 14 – в России [4, 84, 105, 171].

Высокий риск летальных исходов связан с серотипами 3, 6A, 6B, 9N, 19F, низкий – серотипами 1, 7F и 8 [22, 57].

У серотипов, вызывающих ИПИ, как правило, определяется антибиотикорезистентность [11, 65, 105].

Следовательно, необходимо изучать и мониторировать распространенность серотипов *S. pneumoniae* на отдельных территориях РФ для оптимизации

профилактических и противоэпидемических мероприятий с учетом региональных особенностей.

### **1.3. Эпидемиология пневмококковой инфекции**

Единственным резервуаром и эпидемически значимым источником возбудителя ПИ являются люди: больные любой клинической формой и бессимптомные носители [16, 84, 103, 104]. Максимальный инкубационный период при ПИ составляет три дня. На сегодняшний день период заразности точно не установлен. Предполагается, что передача возбудителя может происходить до тех пор, пока возбудитель локализуется на слизистых верхних дыхательных путей [78, 85, 88, 104]. От источника инфекции к восприимчивому организму пневмококк передается воздушно-капельным путем при тесном общении, чихании, кашле и т.п. [16, 105]. Описаны случаи внутриутробного заражения плода от инфицированной матери [13, 16].

Широкому распространению микроорганизма способствовала его условная устойчивость к воздействию факторов внешней среды. Пневмококк погибает в течение 10 минут при температуре +50-60°C, а при кипячении – мгновенно. По литературным данным известно, что возбудитель к воздействию дезинфицирующих средств чувствителен. Однако пневмококк может сохраняться в течение 1-2 месяцев в высушенной мокроте, 1-2 недели – в инфицированных пленках [64, 92, 105].

Первостепенно возбудитель адсорбируется на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. От дальнейшего проникновения пневмококка в дистальные отделы дыхательной системы иммунная система защищает макроорганизм несколькими механизмами. А именно: иммунными (фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, лимфоидные миндалины, система комплемента, секреторные иммуноглобулины, специфические антитела и

интерфероны) и неимунными (кашель, мукоцилиарный аппарат трахеобронхиального дерева, бактерицидные свойства слюны и носовой слизи, чихание) [95]. При повреждении любого компонента системы защиты, например, при стрессе, респираторных вирусных инфекциях, переохлаждении и др., или их незрелости (у детей раннего возраста) формируются благоприятные условия для размножения и распространения возбудителя с образованием местной формы инфекции или генерализованной формы при условии попадания возбудителя в кровотоки [18].

Выделяют факторы риска развития ПИ – это определенные условия, повышающие вероятность появления заболеваемости. По данным зарубежных авторов, дети младшего возраста и пожилые люди входят в группу максимально высокого риска возникновения ПИ [73, 30]. Об этом свидетельствуют результаты исследований США, в которых заболеваемость детей в возрастных группах от 6 до 11 мес., от 0 до 12 мес., от 12 до 23 мес. и старше 7 лет составила 235, 165, 203 и 6,1 на 100 тыс. соответственно, а у пациентов в возрасте от 45 до 64 лет и старше 65 лет при регистрации ПИ показатель заболеваемости был равен 2,8 и 18,3 на 100 тыс. Дети в возрасте от 2 до 5 лет в первые 2-3 месяца посещения детского образовательного учреждения (ДОО) имеют в 2-3 раза выше риск возникновения пневмонии и отита, чем неорганизованные дети, а также данный риск прямо пропорционален времени пребывания детей в организованном коллективе и количеству детей в группе [30].

Можно выделить несколько факторов, предполагающих развитие ПИ:

– возраст до 5 лет и старше 65 лет (незрелость или ослабление иммунных механизмов защиты в организме, малоподвижный образ жизни, несбалансированное питание, низкая масса тела) [30, 132, 135, 175];

– состояние здоровья пациента (например, гематологические заболевания, которые приводят к ухудшению функции элиминации бактерий при циркуляции их в кровеносном русле; иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция); хронические заболевания и другое) [93, 105];

– социально-экономические факторы [33, 46, 105];

- особенности профессий (медицинские работники) [20, 46, 49];
- экологические факторы (загрязненность окружающей среды, территория) [33, 105];
- скученность (дома престарелых, воинские коллективы, интернаты, специализированные дома ребенка, приюты, детские дошкольные учреждения). Огромное значение в организованном коллективе имеет носоглоточное бессимптомное носительство и циркуляция пневмококка [30, 50, 79, 105].

При ВП авторами выделяются экзогенные факторы риска (алкоголизация и курение, наличие организованного коллектива, переохлаждение организма, факторы профессиональной вредности, повышенный контакт с больными респираторными инфекциями) и эндогенные (частые острые респираторные инфекции, возраст, нарушение обмена веществ, носительство ПИ, хронические болезни органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, нарушения в системе иммунитета, дефицит массы тела, злокачественные новообразования, мужской пол, иммунодефицитные состояния) [8, 24, 42, 45, 67]. В армейских условиях в формировании данной нозологии особую роль, как фактор риска, играет психологический и физический стресс, который снижает защитные функции организма, нарушая процессы адаптации при увеличении физических нагрузок, новых требований к образу жизни, пребывании в новом коллективе, изменении режима дня и др. [2, 37, 86, 100].

По результатам исследования GARD в Амурской области среди взрослого населения процент курящих равен 40,2%, из которых 33,1% перенесли различные хронические респираторные заболевания, а 24,3% – пневмонию [33, 43]. Совместно с перечисленными факторами риска развития патологического процесса дыхательной системы выделяют еще один значимый фактор – климатические условия [105, 147]. По данным статистического анализа в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах был выявлен наибольший уровень распространенности болезней органов дыхания, включая пневмонии, и смертности от этих причин по сравнению с другими регионами РФ, характеризующимися особыми климатическими условиями внешней среды,

низким уровнем доступности первичной и специализированной помощи, низкой плотностью населения [7, 33, 43, 60].

Зарубежные авторы также отмечают осенне-зимнюю сезонность, свойственную ИПИ [30, 133].

По мнению отечественных авторов внутригодовая динамика заболеваемости ВП в период холодного времени года (с октября по март) превышает среднегодовой уровень помесечных заболеваний [20, 21, 103].

Сезонные подъемы заболеваемости ГБМ в РФ происходят три раза за год: с марта по май, в июле и с сентября по октябрь [35, 36].

Внутригодовая динамика заболеваемости ОСО в основном распределена равномерно. Но у детей в раннем возрасте наблюдается выраженное превышение среднегодового уровня помесечных заболеваний в осенне-зимний период, связанное с распространением вирусных и инфекционных заболеваний [30, 105].

Эпидемиология носоглоточного носительства крайне важна, так как оно является основным фактором риска распространения пневмококка. Для здоровых носителей, особенно детей, носоглоточная колонизация пневмококком считается предпосылкой к развитию той или иной формы ПИ. При изучении данного носительства в литературных источниках отмечается зависимость между носительством пневмококка и заболеваемостью рентгенологически подтвержденной пневмонией и острым средним отитом [20, 88, 111, 174]. Так, в исследованиях С.О. Голодновой, В.В. Николенко, И.В. Фельдблюм и соавт. (2016 год) в г. Перми была установлена зависимость циркуляции внутригодовой динамики носительства *S. pneumoniae* и заболеваемости ВП среди медицинских работников и ВИЧ-позитивных пациентов. К тому же выявлено, что рост уровня носительства ПИ опережает рост заболеваемости ВП на 1 месяц, что доказывает значимость носительства в формировании заболеваемости ВП [20, 49].

Существует множество факторов, влияющих на продолжительности частоту назофарингеальной бессимптомной колонизации у детей, такие как: посещение ДОО, сезон, пассивное курение, большое количество контактов с другими детьми, бытовые условия, прием антибиотиков, частые респираторные

инфекции [41, 105].

Следует отметить, что в проведенных исследованиях колонизация слизистой носоглотки выявляется у младенцев в первые месяцы их жизни, а на первые три года жизни приходится пик носительства *S. pneumoniae* [175]. В первый год жизни, после потери материнских антител, собственные антитела в организме детей начинают синтезироваться в возрасте 5-6 месяцев, что доказывает транзитное носительство [88]. Уже к первому году жизни бактерионосителями становится 6-15% детей, в ДООУ – 49,3%, в интернатах – 50,7% (11,0-86,7%). В первое время посещения ДООУ процент носительства обычно самый высокий и достигает 85%. Но он прямо пропорционален количеству детей и продолжительности пребывания детей в группе [152]. Снижение процента бактерионосителей по результатам исследований, описанных в литературе, приходится на начальную школу (до 35%), а к концу школьного обучения составляет 25%. У взрослых, живущих совместно с детьми, колонизация слизистой носоглотки обнаруживается чаще, чем у проживающих без них (18-29% и 6% соответственно) [174]. Частота носительства возрастает вне зависимости от возраста в новых коллективах. Так, например, в армии среди новобранцев отмечается до 45% здоровых носителей [68]. Часто у носителей выделяются длительно инвазивные штаммы *S. pneumoniae*. Носительство пневмококка одного типа может длиться от нескольких дней до нескольких месяцев, после бактерия элиминируется. Но другой серотип пневмококка беспрепятственно может образовывать колонии. У большинства детей, особенно в раннем возрасте, выделяется одновременно не менее двух серотипов данного микроорганизма, в некоторых случаях – не менее четырех [150].

Длительность колонизации зависит также от серотипа микроорганизма. Например, серотип 1 на слизистой носоглотки обнаруживается редко. Серотипы 5, 4, 7F, колонизируя область, живут там короче других штаммов [166, 170]. Описано временное носительство распространенных серотипов данного возбудителя. Оно определяется для серотипа 15С – от 5,9 недели, для серотипа 6В – до 19,9 недели [184].

По некоторым литературным данным у детей до 5 лет носоглоточное носительство пневмококка определяется в 23-56% [106, 158, 179]. При этом одновременная колонизация слизистой носоглотки разными серотипами возбудителя варьируется в диапазоне от 2% до 49% [181]. Уровень носительства 20-40% сохраняется до 9-летнего возраста, затем значительно снижается [161, 167]. В различных регионах мира уровень носительства *S. pneumoniae* варьируется и достигает своего максимума в странах с малоразвитой системой вакцинопрофилактики. Результаты некоторых исследований показали, что уровень носительства пневмококка при отсутствии вакцинации против данной инфекции даже у когорты 17-21 года составляет более 30% [161, 169, 174, 182].

На сегодняшний день до конца не ясна причина носительства. Из большинства предложенных теорий суть сводится к взаимодействию бактерии и иммунной системы защиты микроорганизма. От иммуноопосредованной ликвидации бактерию защищает полисахаридная капсула несколькими путями, в том числе противодействие мукоцилиарному клиренсу и нейтрофилам, блокирование отложения и функционирования опсопинов [169, 174, 179]. Вирулентность антигена и уровень колонизации слизистой носоглотки зависят напрямую от степени инкапсуляции. По данным Weinberger с соавт. (2009 год) уровень носительства серотипов выше у штаммов с выраженной капсулой [184]. Местному иммунитету наиболее подвержены капсулы меньшего размера, в состав которых входит много молекул углерода. Авторами выдвинуты предположения, что для построения капсул с меньшим количеством углерода энергии требуется меньше. Это дает возможность увеличения объема капсулы и, соответственно, способность колонизировать носоглотку человека [182, 184].

Таким образом, эпидемиология носоглоточного носительства крайне важна, так как оно является основным фактором риска развития ПИ у людей всех возрастов. Следовательно, существует необходимость мониторинга уровня носительства в регионах РФ.

Учитывая способность пневмококка сохраняться некоторое время в окружающей среде и высокую распространенность носительства, следует изучить



чувствительность циркулирующих в регионах штаммов пневмококка к дезинфицирующим средствам в группах риска.

#### 1.4. Диагностика и профилактика пневмококковой инфекции

Используемые методы диагностики и биологический материал (техника сбора, условия хранения) имеют огромное значение в выделении этиологического агента. В России классический диагностический подход в идентификации *Streptococcus pneumoniae* не совершенен, так как имеет ограниченную чувствительность и специфичность благодаря сложности выделения пневмококка и качеству данных исследований [93]. Микроскопический метод по Грамму имеет чувствительность 50-60%, специфичность – 80% с учетом цитологических критериев, что позволяет, например, при гнойном характере мокроты поставить предварительный диагноз в 80% случаев [19, 30, 66]. Бактериологический метод (к примеру, культура крови) обладает низкой чувствительностью (10-15%), но высокой специфичностью (более 90%). В основе данного метода лежит определение чувствительности к оптохину, однако в последнее время отмечается рост числа оптохинрезистентных штаммов среди *S. pneumoniae* [48, 66, 116]. ПЦР-диагностика особенно актуальна при одновременном выделении сразу нескольких возбудителей, обладает чувствительностью 85-95% и специфичностью более 90% [116, 132]. На данный момент расширился перечень диагностических экспресс-методов с потенциально высокой разрешающей способностью, в отличие от классического культурального метода, за счет молекулярно-генетической диагностики (полимеразная цепная реакция (ПЦР), повторяющиеся ВОХ-последовательности (ВОХ-PCR), пульс-электрофорез (PFGE)), латекс-теста при диагностике бактериальных менингитов и др. [30, 59, 134, 174].

В клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике тяжелой ВП у взрослых регламентировано бактериологическое и

бактериоскопическое изучение (до начала антибиотикотерапии) респираторного биоматериала (образцы, полученные при бронхоскопии, трахеальный аспират, мокрота), культуральное исследование крови и мочевой экспресс-метод на обнаружение легионелл и пневмококка всем больным с ТВП. Другие методы диагностики проводятся по показаниям [29].

Современные методы диагностики хорошо исследованы и описаны в зарубежных источниках. Одним из них является экспресс-тест Binax NOW Streptococcus pneumonia, США (метод иммунохроматографии), который дает возможность выявления антигена пневмококка в моче взрослого больного ВП с чувствительностью 72,0% и достаточно высокой специфичностью, более 94,2% [20, 48, 145, 173]. При исследовании возможностей данного теста в США в группе обследованных без внебольничной пневмонии положительный результат был установлен у 2% пациентов, а в группе пациентов с ВП, подтвержденных рентгенологически, – у 17% обследованных, клинически – у 13%. Причем параллельное выделение антигена из крови у той же группы больных ВП доказало этиологическую роль пневмококка у 15% рентгенологически и 11% клинически подтвержденных случаев [29, 48]. В РФ, согласно исследованиям В.В. Николенко и соавт., также доказана целесообразность использования метода иммунохроматографии в диагностике ВП. В г. Перми выявлены высокие показатели чувствительности (79,2 и 84,2%) и специфичности (90,3 и 90,7%) метода иммунохроматографии при диагностике неинвазивных пневмоний у медицинских работников и ВИЧ-положительных пациентов, а также неинвазивных и инвазивных пневмококковых пневмоний в популяции – 93,8 и 78,3%, 92,1 и 79,2% соответственно [20, 49, 58]. Преимущество иммунохроматографического теста также заключается в быстром получении результата, простоте выполнения и, соответственно, возможности применения «у постели больного» [48, 58]. Современные экспресс-методы диагностики и мониторинг за ПИ позволяют увидеть объективные результаты в отношении этиологии ВП [183]. Благодаря внедрению в российскую практику экспресс-методов диагностики ВП, улучшено качество стартовой эмпирической терапии у пациентов с пневмококковой

пневмонией, что положительно влияет на течение и исход болезни [20, 168].

Несовершенство методов диагностики, в частности, серотипирования, применяемых в настоящее время, затрудняет изучение эпидемиологических аспектов ПИ [57, 66, 104]. Особенно важны данные исследования в группах риска для применения соответствующих пневмококковых вакцин, имеющих схожий серотиповой состав [14, 83, 136].

Стартовая терапия антибактериальными препаратами (АБП) является качественным критерием оценки оказания медицинской помощи больным при разных нозологических формах ПИ. Данная терапия имеет эмпирический характер и ее эффективность, как противоэпидемического мероприятия, зависит от ранней диагностики этиологического агента [46, 47, 105, 121]. Стоит отметить, что раннее применение антибиотиков, до взятия биопроб на диагностику возбудителя, резко снижает возможность выделения возбудителя, что ухудшает «прицельность» терапии [48, 66]. Так, у детей, поступивших с диагнозом БМ, спинномозговая жидкость стала стерильной через 24-36 часов после начала антибиотикотерапии в 90-100% случаев [51, 94]. Не менее важным аспектом выбора тактики лечения и прогнозирования исхода болезни является определение степени тяжести болезни [121, 168]. На сегодняшний день больные с легким течением болезни не подлежат госпитализации и могут наблюдаться амбулаторно, принимая перорально антибиотики. Данная тактика ведения пациента важна из-за экономических затрат медицинских организаций (МО) и, соответственно, самого государства [18].

Устойчивость *S. pneumoniae* к АБП – всемирная проблема, которая увеличивает расходы на лечение и длительность госпитализации пациентов, затрудняя борьбу с ПИ, препятствует стандартному лечению больных с ПИ, требуя использования антибиотиков второй и третьей линии терапии [18, 38, 89, 98, 123].

Устойчивость данного микроорганизма к антибиотикам не одинакова при разных клинических формах ПИ. Например, чаще она выявляется при гайморите и ОСО, реже – при бактериемии (в исходно стерильном локусе), так как

антибиотикорезистентные свойства *S. pneumoniae* определены его возможностью заимствовать чужеродные гены от других микроорганизмов [18, 139, 177]. В настоящее время устойчивые пневмококки встречаются чаще у детей младшего возраста, преимущественно в организованных коллективах, и пожилых, независимо от региональных особенностей проведения исследования, что обуславливается широким и нерациональным применением антибактериальных препаратов в сочетании с более высоким носоглоточным носительством, благоприятными к трансформации условиями и скученностью [70, 162, 120]. В городе Перми выявлен рост антибиотикоустойчивых штаммов пневмококка среди ВИЧ-инфицированных пациентов и медицинских работников [46, 49, 72].

Существует прямая зависимость, особенно у бессимптомных носителей, между уровнем выделения устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококка и предыдущим лечением АБП [30, 105]. В 15 странах Европы был проведен сравнительный анализ уровней потребления антимикробных препаратов в периоды 1998-2004 и 2004-2005 годы. Данный анализ показал, что антибактериальная устойчивость коррелирует с общим уровнем потребления антибиотиков на территории проживания [110, 148].

Устойчивость к пенициллину в некоторых странах достигает 35% и более [12, 31, 75, 109, 178]. В РФ, согласно данным многоцентрового исследования ПеГАС (1999-2009 гг.), проведенного для оценки антимикробной резистентности пневмококка в 1999-2003 гг., устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину составила 9,8%. Резистентность к макролидам, тетрациклину и ко-тримоксазолу была равной 10,8%, 28,8% и 31,7% соответственно. Выделено 11,8% полирезистентных штаммов пневмококка, 53% из которых выявлено в Центральном федеральном округе [23]. Мониторинг в 2004-2005 гг. (ПеГАС-II) не отметил значительных изменений в устойчивости пневмококка к пенициллину (10%), макролидам (11,3%), однако, отрицательная динамика наблюдалась касательно ко-тримоксазола (40,8%) и тетрациклина (32,7%) [23]. За данный период наблюдения с 1999 по 2009 гг. 100% штаммов были чувствительны к ванкомицину и фторхинолонам, в два раза снизилась резистентность к ципрофлоксацину, на

низком уровне сохранялась чувствительность к ко-тримоксазолу и тетрациклинам (около 30%) [18, 23, 30, 58].

По данным, приведенным в федеральных клинических рекомендациях «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции», в 2011-2012 гг. 29% штаммов *S. pneumoniae* резистентны к пенициллину, 26% – к макролидам и 50% – к ко-тримоксазолу [18].

Лазарева М.А. (2015 год) приводит данные, в которых у детей в возрасте до 5 лет в 2011-2012 гг. пребывавших в стационарах г. Москвы, общий уровень резистентности к пенициллину составил 37%, к макролидам – 31%, у 25% штаммов *S. pneumoniae* была выявлена полирезистентность [41].

Локальный иммунный ответ играет важнейшую роль в регуляции миграции патогена в слизистые носоглотки. Более медленная колонизация слизистой протекает при слабом иммунном ответе, вызванном определенными серотипами, а формирование иммунитета у взрослого населения обеспечивает снижение уровня носительства за счет предшествующего ранее внедрения антигена [153].

Следовательно, при назначении лечения АБП важно понимание не только этиологии заболевания, но и распространенность, резистентность данного микроорганизма к антибиотикам в каждом конкретном регионе и случае [19, 20], что в большинстве регионов страны остается неизвестным.

Несмотря на то, что в борьбе с заболеваниями, вызванными пневмококками, существуют эффективные антибактериальные препараты (АБП), масштабно повлиять на заболеваемость этой инфекцией может только вакцинация, а увеличение показателей резистентности данного микроорганизма к антибиотикам, согласно мнению экспертов ВОЗ, подчеркивает актуальность этого мероприятия [63, 127]. ВОЗ и ЮНИСЕФ, имея подтвержденные данные об эффективности и безопасности пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ), рекомендуют включить эти вакцины во все национальные программы иммунизации для детей, ведь максимума защитного эффекта можно достичь при всеохватывающей вакцинации детей до 2 лет, а не отдельных групп риска [18, 133].

В США вакцинация против ПИ продолжается с 2000 года 7-валентной

пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ7), что обусловило значительное снижение заболеваемости ИПИ [131]. По результатам проспективного исследования в США, которое отслеживало все случаи ИПИ в педиатрии, к 2001 году пенициллин-резистентные штаммы пневмококка встречались с частотой 45%, а после начала вакцинации ПКВ7 уже в 2002 году на их долю пришлось 33% [131]. В других исследованиях также прослеживалось снижение встречаемости резистентных возбудителей ИПИ в отношении цефалоспоринов и эритромицина после начала иммунизации [125, 128, 130, 157]. Вакцинация ПКВ7 также снизила показатели носоглоточного носительства. В связи с этим выросла встречаемость носоглоточного носительства серотипов, которые не были включены в ПКВ7 [117, 122, 135]. Назофарингеальное носительство серотипов *S. pneumoniae* является различным для детей до 5 лет и подростков/взрослых. У детей младше 5 лет до вакцинации ПКВ7 преобладали серотипы 6А, 6В, 19F, 23А. Такие серотипы, как 23F и 3, преобладали среди взрослых и подростков [161, 167]. После иммунизации ПКВ7 серотиповый пейзаж изменился в сторону невакцинных штаммов: 6С, 11А, 15А, 15В/С, 19А [118].

Аналогичное исследование Active Bacterial Core (2009 год) продемонстрировало, что после снижения заболеваемости ИПИ, вызванными вакцинными штаммами, увеличилась частота ИПИ, ассоциированных с невакцинными серотипами [117, 130]. Это и другие исследования с подобными результатами способствовали созданию вакцин с более широким перечнем серотипов, таких как 10-валентная конъюгированная вакцина и 13-валентная конъюгированная вакцина (ПКВ10 и ПКВ13). Уже в 2014 году были опубликованы данные Wroe с соавт., которые указывали на то, что у детей, иммунизированных ПКВ13, выявлено снижение носительства шести серотипов, дополнительно включенных в ПКВ13, по сравнению с детьми, иммунизированными ПКВ7 [155, 157].

Еще в 1983 году ввели в использование 23-валентную полисахаридную пневмококковую вакцину (ППВ23, Пневмо23), охватывающую более 85% значимых в этиологии ИПИ штаммов *S. pneumoniae* всех стран мира [142]. Но у

детей младше 2 лет, которые являются группой наибольшего риска, эффективность ППВ23 низка вследствие незрелости иммунитета, что доказывают данные исследования иммунологического ответа на ППВ23 детей 1 года, проведенного Valloch с соавт. (2010 год) (на многие серотипы иммунный ответ у большинства детей оказался кратковременным) [141, 163]. В современной ситуации 23-валентная ППВ показана пациентам старше 2 лет из группы риска ИПИ после завершённой вакцинации ПКВ, так как при обратной очередности иммунный ответ на введение ПКВ может не дать должного результата [107]. Серотипы пневмококков, входящие в данную вакцину, по результатам эпидемиологических исследований в различных странах мира, вызывают до 90% инвазивных форм ПИ у взрослых [30, 77]. Профилактическая эффективность ППВ в отношении ИПИ подтверждена пострегистрационными эпидемиологическими исследованиями у пожилых лиц и взрослых с хроническими заболеваниями [79].

ПИ на сегодняшний день характеризуется как вакциноуправляемая инфекция, поэтому главным моментом влияния на заболеваемость и смертность от данной нозологии является качественно проведенная иммунизация населения (соблюдение схемы вакцинации, полнота охвата, своевременность). Качество проведения вакцинации определяет эпидемический процесс, который, в свою очередь, характеризует профилактическую эффективность данного мероприятия [27, 49, 70]. В России обязательная вакцинация против ПИ введена с 2014 года [54]. Объем вакцинации детей в среднем по РФ к 2017 году достиг 87% уровня охвата детей первых лет жизни вакцинацией против ПИ. К тому же, 73% детей были иммунизированы несвоевременно. По оценке результатов плановой иммунопрофилактики против ПИ, несмотря на непродолжительный период, имеются данные по ее эффективности. Так, смертность от ВП среди детей первого года жизни снизилась на 35%, наметилось снижение заболеваемости ОСО среди детей до 14 лет. В тоже время, доля ВП установленной этиологии составляет всего 29%, что затрудняет оценку эффективности вакцинации в их отношении и требует дальнейшего совершенствования системы ЭН [105].

В рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим

показаниям, кроме детей в возрасте от 2 до 5 лет, также вакцинация рекомендована взрослым, относящимся к группам риска, включая призывников на военную службу [70].

В России, согласно рекомендациям ВОЗ, за 2 года до внедрения массовой вакцинации против ПИ (2010-2014 гг.) были проанализированы данные о распространенности серотипового пейзажа пневмококка среди взрослых и детей в результате ретроспективных и проспективных исследований, проведенных в Санкт-Петербурге, Москве, Смоленске, Екатеринбурге и еще 15 городах РФ [1, 26, 83, 97]. Эти данные были дополнены результатами Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами в 2014 г. до начала вакцинации [36]. Согласно полученным сведениям, результаты типирования продемонстрировали, что 46% изолятов пневмококка перекрывается серотипами, входящими в ПКВ10, а 76% – в ПКВ13 [70]. После начала массовой вакцинации важно продолжать эпидемиологический мониторинг. Так, эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы вакцинопрофилактики детей до 2-х лет против ПИ в России свидетельствует о высокой профилактической эффективности иммунизации [22, 73].

Вакцинопрофилактика позволит снизить частоту потребления АБП, что является важным фактором сдерживания распространения факторов резистентности. Но закупка вакцин против ПИ должна соответствовать эпидемиологической ситуации конкретного региона.

### **1.5. Эпидемиологический надзор и контроль за пневмококковой инфекцией**

На сегодняшний день, благодаря исследованиям В.И. Покровского, Б.Л. Черкасского и В.Д. Беякова, под ЭН понимается слаженная работа трех подсистем: информационной, диагностической и управленческой. Реализация



информационной подсистемы осуществляется с помощью мониторинга проявлений эпидемического процесса, который обеспечивает сбор, хранение, первичную обработку и анализ собранной информации, характеризует состояние и тенденции эпидемических проявлений, причины и условия поддержания эпидемического процесса [52, 79]. Необходимым условием при проведении информационно-аналитической деятельности является полнота и достоверность регистрации заболеваний. Н.И. Брико и соавт. (2017 год) определяют получение достоверных данных в системе надзора за ПИ в зависимости от использования единых критериев диагностики ИПИ, правил отбора клинического материала, стандартизации методов выделения пневмококков и их идентификации, определения чувствительности к антибиотикам, уточнения молекулярно-биологических характеристик изолятов, интерпретации полученных результатов и оценки соответствия работы лабораторий единым стандартам качества выполнения исследований. Единство информационной системы позволит беспрепятственно и оперативно осуществлять постановку эпидемиологического диагноза [13, 105]. Однако микробиологическая диагностика ПИ ограничена в своих возможностях по ряду объективных причин и, следовательно, в амбулаторных условиях практически не проводится. К тому же, в учреждениях первичного звена, по мнению экспертов Европейского респираторного сообщества, микробиологические исследования проводить не рекомендуется, [19]. Среди госпитализированных больных с пневмонией этиологической диагностике подвергается только около 25% случаев [18, 19].

По результатам собранной информации в процесс ЭН включается диагностическая подсистема, в рамках которой проводится предэпидемическая диагностика, постановка эпидемиологического диагноза и эпидемиологическое прогнозирование. Данная подсистема предусматривает анализ заболеваемости, привитости населения конкретных территорий и информации микробиологического мониторинга ПИ.

После установления эпидемиологического диагноза в рамках управленческой подсистемы принимаются определенные решения: составление

проблемно-тематических, функционально-отраслевых и программно-целевых планов, а также контроль за их исполнением и своевременное внесение корректив в тактику профилактических и противоэпидемических мероприятий. Результативность работы ЭН определяется по его способности в полном объеме обеспечивать необходимой информацией соответствующие подразделения для принятия и реализации управленческих решений. Эта работа требует совместного участия эпидемиологов, врачей-бактериологов, медицинских статистиков, клиницистов и организаторов здравоохранения [79].

Система ЭК способна повлиять на основные проявления эпидемического процесса с помощью комплекса мероприятий, направленных на ликвидацию, сдерживание или сокращение на определенном уровне распространения инфекционных болезней [22]. Следовательно, эпидемическим процессом возможно управлять благодаря общей рациональной системе взаимодействия ЭН и ЭК. Таким образом, ЭН должен послужить основанием для решения вопроса о проведении иммунизации, выборе места, времени и порядка ее проведения и, в случае принятия решения, должен позволить контролировать изменение эпидемиологической ситуации в результате выполнения программ вакцинации, осуществления этиотропной терапии и дезинфекционных мероприятий. В системе эпидемиологического контроля одним из самых эффективных и экономически целесообразных мероприятий признана иммунопрофилактика [56, 79].

Важным направлением ЭН за ПИ для обоснования целесообразности управленческих решений и тактики вакцинации являлась характеристика этиологического агента. С этой целью рекомендовано определение серопейзажа циркулирующих штаммов и их чувствительности к антибиотикам и дезинфицирующим средствам [13, 48]. Как было выявлено ранее, носительство *S. pneumoniae* является основной предпосылкой распространения ПИ, поэтому был определен спектр циркулирующих серотипов от носителей. Региональные данные о чувствительности возбудителя должны обосновывать эмпирическую антибактериальную терапию. Дезинфекционные мероприятия необходимо проводить с учетом выявленных особенностей в отношении устойчивости к

дезинфицирующим средствам [21, 31, 105]. Чрезвычайное разнообразие природно-климатических условий, уровня социально-экономического развития в крае не допускает механического перенесения результатов и выводов отдельных территорий на другие. Поэтому эпидемиологические и бактериологические исследования внедряются на всех территориях края, контрастных по экологическим, экономическим условиям, демографическим и этническим характеристикам, что будет способствовать определению реального бремени ПИ и определению тактики специфической профилактики данной инфекции в целом [49, 51, 52, 105].

В настоящее время в РФ системы ЭН и ЭК при ПИ находятся на этапе становления. Н.И. Брико (2013 год) считает, что основы ЭН за ПИ заключаются в оценке эпидемической ситуации, ретроспективном эпидемиологическом анализе заболеваемости ПИ, создании условий для адекватного проспективного слежения за заболеваемостью ПИ, а также разработке рекомендаций для проведения наиболее рациональных мер борьбы с ПИ [13].

В России с 2011 года в систему государственного статистического наблюдения внедрен учет ВП, в том числе и пневмококковых. Стоит отметить, что из-за отсутствия должного объема лабораторной диагностики ВП, а также применения антибактериальных препаратов среди населения до обращения за медицинской помощью регистрируемые данные не отражают реальных значений в отношении этиологии этого заболевания [20]. Ю.В. Деминой (2014 год) разработана методология организации ЭН за ВП в РФ, которая состояла из 4 направлений мониторинга: заболеваемости, микробиологического, окружающей среды, иммунологического, учитывая взаимосвязь биологического и социального факторов эпидемического процесса ВП [21, 56]. Однако используемая форма отчетности при регистрации ВП содержит неполный объем необходимых данных: нет информации о чувствительности выделенных штаммов пневмококка к антибиотикам и дезинфектантам, серотипам, что имеет немаловажное значение при ЭН за ПИ [56, 103].

С 2014 года ведется учет пневмококковых менингитов при мониторинге за

ГБМ [51]. Но этот учет основан на информации, предоставляемой на добровольной основе только некоторыми субъектами РФ. Этиологическая расшифровка ОСО не регистрируется вовсе [105].

Таким образом, для полноценного ЭН за ПИ на территории РФ необходимо оптимизировать работу статистического и микробиологического мониторингов. Следовательно, имеется необходимость научной проработки проблем по следующим направлениям:

- распространение ПИ среди различных ее нозологических форм (ВП, ОСО, БМ);
- региональные особенности серопейзажа *S. pneumoniae* для оценки программы вакцинопрофилактики;
- эффективность вакцинации против ПИ как профилактического мероприятия;
- резистентность *S. pneumoniae* к антибиотикам и дезинфектантам для разработки эффективных противоэпидемических мероприятий;
- совершенствование информационной подсистемы ЭН по ПИ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертация выполнена на базе кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России в соответствии с планом научно-исследовательской работы (номер государственной регистрации 01950005813).

Лабораторные исследования проводились в лицензированных лабораториях:

- бактериологической лаборатории ООО «Клинико-диагностическая лаборатория «Здоровье», г. Барнаул;
- бактериологической лаборатории КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул»;
- ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА РФ, г. Санкт-Петербург.

Исследование было комплексным в пределах территории Алтайского края и носило многолетний характер:

- с 2009 по 2014 гг. (6 лет) в ретроспективном когортном исследовании изучалась заболеваемость органов дыхания на фоне общей заболеваемости закрытого детского коллектива «Дом ребенка специализированный, г. Барнаул» до и после вакцинации против ПИ вне календаря профилактических прививок;

- с 2011 по 2017 гг. (7 лет) анализировалась заболеваемость внебольничными пневмониями, острыми средними отитами и бактериальными менингитами населения Алтайского края и России посредством ретроспективного эпидемиологического анализа;

- 5 лет (с 2012 по 2016 гг.) в ретроспективном когортном исследовании определялась заболеваемость органов дыхания и ЛОР-органов, а также частота назначений антибактериальных препаратов для лечения данных инфекций среди привитых и непривитых детей до 5 лет г. Барнаула;

- 3 года (с 2015 по 2017 гг.) ретроспективно анализировалась заболеваемость ОРЗ подтвержденной пневмококковой этиологии среди

поступивших назофарингеальных мазков для этиологической расшифровки в бактериологическую лабораторию ООО «Клинико-диагностическая лаборатория «Здоровье», г. Барнаул.

Заболеваемость вышеперечисленных нозологических форм была выбрана предметом изучения в связи с тем, что на их примере имелась возможность выявить закономерности развития эпидемических проявлений в отношении ПИ на территории региона, так как данные заболевания схожи по клиническим характеристикам с ПИ и распространены повсеместно.

## 2.1. Материалы исследования

Материалы исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Материалы исследования

№ п/п	Наименование материала	Годы	Единицы	Описание
1	2	3	4	5
1.	Учетно-отчетная документация:			
1.1	Данные официальной статистики о заболеваемости ВП всего населения РФ: форма №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»	2011-2017 гг.	7 лет	Использованы для изучения динамики и структуры заболеваемости ВП среди населения Алтайского края и РФ
1.2	Данные официальной статистики о заболеваемости ВП населения Алтайского края: форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»	2011-2017 гг.	7 лет	

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
1.3	Данные об официально регистрируемой заболеваемости ОСО всего населения России: сборник «Здравоохранение России» (Росстат)	2011-2017 гг.	7 лет	Использованы для изучения динамики и структуры заболеваемости ОСО, БМ среди населения
1.4	Данные об официально регистрируемой заболеваемости ОСО, БМ населения Алтайского края: форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»	2011-2017 гг.	7 лет	Алтайского края РФ
1.5	Сведения об этиологической расшифровке БМ в регионе (ежегодные отчеты Регионального Референс-центра по мониторингу за БМ)	2014-2017 гг.	4 года	Использованы для изучения этиологической структуры заболеваемости БМ населения Алтайского края
1.6	Данные о плановой иммунизации против ПИ подлежащего контингента (Письмо министерства здравоохранения Алтайского края № 27-3/18 от 22.01.18 г.)	2015-2017 гг.	3 года	Использованы для изучения охвата иммунизацией против ПИ подлежащего контингента Алтайского края
1.7	Данные об иммунизации против ПИ вне календаря профилактических прививок (выкопировки из журналов учета профилактических прививок формы № 064/у) ДГП № 3, 7, 9, 12	2012-2015 гг.	4 года	Использованы для набора детей в исследуемые группы и оценки эффективности иммунопрофилактики

## Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
1.8	Данные результатов бактериологических исследований назофарингеальных мазков от больных ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии бактериологической лаборатории ООО «Клинико-диагностическая лаборатория «Здоровье», г. Барнаул	2015-2017 гг.	3 года	Использованы для изучения внутригодовой динамики заболеваемости ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии
1.9	Данные программы PAPIRUS по этиологической расшифровке ВП, ОСО	2012-2013 гг.	1 год	Использованы для изучения этиологии ВП, ОСО у детей в возрасте до 5 лет в г. Барнауле
2.	Информационно-аналитические базы данных: данные информационной системы «БАРС. WEB-свод» МЗ АК	2017 г.	1 год	Разработка базы данных
3. 3.1	Медицинская документация (выкопировки из): Медицинская карта ребенка, воспитывающегося в Доме ребенка (форма №112-1/у-00): – всего детского коллектива до вакцинации – всего детского коллектива на фоне ммунопрофилактики	2009-2011 гг. 2012-2014 гг.	3 года 3 года	Использованы для оценки эффективности вакцинации



Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
3.2	История развития ребенка (форма № 112/у) ДГП № 3, 7, 9, 12: – привитые  – непривитые	2012- 2016 гг.	156 историй  156 историй	Использованы для оценки вакцинации детей первых 5 лет жизни г. Барнаула
4. 4.1	Данные лабораторных исследований: Носоглоточное носительство <i>S. pneumoniae</i>	2017 г.	319 исследований	Изучение распространенности носительства <i>S.pneumoniae</i> в организованных коллективах среди привитых и непривитых взрослых и детей г. Барнаула
4.2	Изоляты пневмококков, выделенные от носителей		75 образцов	Изучение антибиотико- и дезинфектантоустойчивости выделенных штаммов пневмококка
4.3	Серотипированные изоляты пневмококка		60 образцов	Изучение серотипового пейзажа пневмококков, проведенное на базе ФГБУ «НИИ ДИ» ФМБА России (г. Санкт-Петербург)

## 2.2. Методы исследования

Проведенное комплексное исследование включало несколько методов: эпидемиологический (описательно-оценочный, аналитический), микробиологический, молекулярно-биологический и статистический.

### 2.2.1. Эпидемиологические методы исследования

#### *Описательно-оценочные эпидемиологические исследования*

По данным регистрации официальной статистической отчетности проведен ретроспективный эпидемиологический анализ многолетней заболеваемости внебольничными пневмониями, острыми средними отитами и бактериальными менингитами среди населения Алтайского края и РФ.

Оценка многолетней динамики с определением эпидемической тенденции осуществлялась по методике кафедры эпидемиологии Санкт-Петербургского ГИДУВа им. Кирова. По критериям, предложенным В.Д. Беляковым и соавт. (1981), оценивалась выраженность тенденций: при значении темпа прироста (снижения) от 0 до 1,0% заболеваемость считалась стабильной; при значении темпа прироста (снижения) от 1,1% до 5,0 тенденция динамики – заболеваемость умеренная (средневыраженная); при значении темпа прироста (снижения) от 5,1% и более – тенденция выраженная.

Внутригодовая динамика заболеваемости ВП, ОСО, БМ изучена по методике, предложенной В.И. Покровским и соавт. (2005 год), с определением месячной динамики заболеваемости, начала и окончания подъема круглогодичной заболеваемости, эпидемического и межэпидемического периода и сезонной активизации эпидемического процесса.

Оценка возрастной и этиологической структуры заболеваемости внебольничными пневмониями, острыми средними отитами и бактериальными менингитами проведена с расчетом интенсивных и экстенсивных показателей.

#### *Аналитические эпидемиологические исследования*

Для оценки эффективности вакцинации **10-валентной** пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ10) в отношении всех эпизодов случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов, а также курсов антибиотиков, назначенных для лечения данных нозологий (до начала массовой вакцинации против ПИ), проведено ретроспективное когортное эпидемиологическое исследование среди детей до 5 лет г. Барнаула, продолжительность которого составила 5 лет (с 2012 по 2016 гг.). Набрано 2 когорты, каждая по 156 участников 2012-2013 года рождения. Одна группа (опытная) включала в себя детей, вакцинированных ПКВ10 против ПИ по схеме 2+0, 2+1, то есть не менее 2 доз, другая группа (контрольная) – невакцинированных детей. Опытная и контрольная группы были подобраны по дате рождения ( $\pm 1-2$  месяца) и району проживания (в данном случае быть приписанным к одной поликлинике).

#### Изучаемая вакцина

Применялась ПКВ10, содержащая конъюгаты следующих серотипов *S.pneumonia*: 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F.

#### Определение случаев

Случай заболевания органов дыхания либо ЛОР-органов: зарегистрированный врачом диагноз в первичной медицинской документации (форма №112/у «История развития ребенка»): ОРЗ, ринит, тонзиллит, аденоидит, фарингит, трахеит, бронхит, пневмония, острый средний отит, этмоидит, а также различные сочетания данных нозологий бактериальной этиологии.

#### Учет эпизодов

Новый эпизод: каждый эпизод случая заболевания органов дыхания либо ЛОР-органов, зарегистрированный после выздоровления/разрешения предыдущего случая в форме №112/у.

### Определение курса антибиотикотерапии

Курс антибиотикотерапии: назначение антибактериального препарата по поводу случая заболевания, указанного в определении случаев, которое зарегистрировано врачом в первичной медицинской документации (форма №112/у).

### Учет курсов антибиотикотерапии

Новый курс: назначение курса антибиотикотерапии по поводу нового эпизода заболевания.

### Критерии включения в исследование для когорты вакцинированных детей:

- проживание в г. Барнауле с момента рождения,
- доступна медицинская документация с момента вакцинации и до возраста 60 месяцев жизни,
- девочки и мальчики, которые получили по крайней мере 2 дозы ПКВ10 в возрасте старше 6 месяцев,
- документированное назначение ПКВ10 (запись в амбулаторной карте).

### Критерии исключения:

- неподошедшие по возрасту,
- получили менее 2 доз ПКВ10,
- недоступна медицинская документация.

### Критерии включения в исследование для когорты невакцинированных:

- проживание в г. Барнауле с момента рождения,
- доступна медицинская документация с момента вакцинации и до возраста 60 месяцев жизни,
- девочки и мальчики, которые не получили ни одной дозы пневмококковых вакцин.

### Критерии исключения:

- неподошедшие по возрасту,
- получили хоть 1 дозу ПКВ10 или любой другой пневмококковой вакцины,
- недоступна медицинская документация.

Характеристика когорт, включенных в исследование по оценке эффективности вакцинации ПКВ10, представлена в Таблице 2.

По указанным признакам когорты не имели достоверных отличий ( $p>0,05$ ).

Средний возраст участников на момент сбора информации в когорте привитых составил  $47,2\pm 6,3$  мес. (среднеарифметическое значение  $\pm$  стандартное отклонение). В когорте непривитых средний возраст участников был равен  $47,6\pm 6,8$  мес.

Таблица 2 – Характеристика когорт, включенных в исследование по оценке эффективности вакцинации ПКВ10

Признаки	Привитые		Непривитые	
	Абс.	%	Абс.	%
Мальчики	76	49	71	46
Девочки	80	51	85	54
Посещали ДДУ	56	36	57	37
Не посещали ДДУ	16	10	16	10
Посещение ДДУ определить не удалось	84	54	83	53
Грудное вскармливание	98	63	102	65
Искусственное вскармливание	19	12	16	10
Смешанное вскармливание	8	5	10	6
Вскармливание не выяснено	31	20	28	18
Всего	156	100	156	100

Период наблюдения начинался с момента введения последней дозы вакцины плюс 1 месяц, заканчивался в 60 мес., если таковой наступал до момента сбора информации (декабрь 2016 г.). Суммарная длительность наблюдения (время риска) для каждой когорты составила по 335,86 года (4030,3 мес.). В среднем длительность наблюдения для каждого участника (время риска) обеих когорт составила  $2,55\pm 0,40$  года ( $25,84\pm 4,76$  мес.).

Исследование состояло из пассивного компонента: самостоятельное изучение медицинской документации вошедших в когорты детей. Профилактическую эффективность вакцины оценивали по количеству эпизодов случаев инфекций органов дыхания (бронхиты, пневмонии и др.) и ЛОР-органов (ОСО), а также по количеству курсов антибиотиков, назначенных для лечения данных заболеваний в исследуемых когортах за изучаемый период.

За исследуемый период общее количество эпизодов случаев исследуемых заболеваний у когорты привитых было равным 666, у когорты непривитых было зарегистрировано 1011 эпизодов. Назначено антибактериальных препаратов привитым – 61 курс, непривитым – 129 курсов.

Оценка профилактической эффективности вакцинации в отношении эпизодов случаев выполнена с использованием четырехпольной таблицы по методу, изложенному В.И. Покровским, Н.И. Брико (2012 год).

Группа наблюдения	Дети		Всего
	Болели 5 и более раз в год	Болели 0-4 раза в год	
Невакцинированные	a	b	a+b
Вакцинированные	c	d	c+d
Итого	a+c	b+d	a+c+b+d

Оценка эффективности выполнена по следующим показателям:

Показатель	Формулы расчетов
Инцидентность в группе непривитых ( $I_{F+}$ )	$a/(a+b)*10^n$
Инцидентность в группе привитых ( $I_{F-}$ )	$c/(c+d)*10^n$
Атрибутивный риск (AR)	$(I_{F+})-(I_{F-})$
Индекс эффективности	$(I_{F+})/(I_{F-})$
Этиологическая доля (EF)	$AR/ I_{F+} *100\%$

Для расчета эффективности ПКВ10 (VE) в отношении курсов назначения антибактериальных препаратов использовали формулу:

$$VE = 1 - RR \quad (1)$$

где RR = relative rate (относительная частота) курсов антибиотиков [188]. Дополнительно высчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Для вычисления частоты курсов антибиотиков (antibiotic rate) в когорте вакцинированных ( $R_v$ ) и в когорте невакцинированных ( $R_{nv}$ ) применяли метод человеко-лет:

$$R_v = e_v / y_v \quad (2)$$

где  $e_v$  – число курсов в когорте вакцинированных,

$y_v$  – общее количество времени наблюдения всех участников когорты вакцинированных (человеко-лет);

$$R_{nv} = e_{nv} / y_{nv} \quad (3)$$

где  $e_{nv}$  – число курсов в когорте невакцинированных,

$y_{nv}$  – общее количество времени наблюдения всех участников когорты невакцинированных (человеко-лет).

Относительную частоту назначения курсов антибиотиков высчитывали по формуле:

$$RR = R_v / R_{nv} \quad (4)$$

Оценка эффективности иммунопрофилактики **13-валентной** конъюгированной вакциной (ПКВ13) против ПИ (до начала массовой вакцинации) осуществлялась на примере закрытого детского коллектива «Дом ребенка специализированный, г. Барнаул», где было спланировано и проведено ретроспективное когортное исследование. Выборочным методом ретроспективно проанализировано 100 историй развития детей – воспитанников Дома ребенка с целью оценки общей структуры заболеваемости. Структура заболеваемости изучалась с использованием Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Десятого пересмотра (МКБ-10, ICD-10), по форме №112-1/у-00 «Медицинская карта ребенка, воспитывающегося в доме ребенка». Эффективность вакцины определялась в отношении болезней органов дыхания, которые были представлены острыми респираторными инфекциями

верхних дыхательных путей (J00-J06), обструктивным бронхитом (J44), острым бронхитом (J20), пневмонией (J15.9). Анализ был проведен за три отчетных периода (2009, 2010, 2011 гг.) до расширения иммунопрофилактики и три года (2012, 2013, 2014 гг.) после иммунизации.

В 2012 году в коллективе было проведено расширение иммунопрофилактики, в спектр которой добавили вакцину против ПИ, не входившую на период выполнения исследования в Национальный календарь профилактических прививок России.

#### Исследуемая вакцина

Применялась пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина, адсорбированная 13-валентная (ПКВ13), содержащая 13 серотипов пневмококка: 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6А, 7F, 19А, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM и адсорбированные на алюминий фосфате.

Вакцину вводили в переднебоковую поверхность бедра или в дельтовидную мышцу плеча в разовой дозе 0,5 мл согласно инструкции. Иммунизация против ПИ проводилась по мере поступления ребенка в учреждение. Таким образом, в течение 2012 года охват иммунизацией составил 100% детей.

### **2.2.2. Микробиологические методы исследования**

Для оценки распространенности носительства *S. pneumoniae* и определения антибактериальной чувствительности и дезинфектантоустойчивости выделенных штаммов нами было проведено микробиологическое исследование назофарингеальных мазков среди 4 детских и 2 взрослых организованных коллективов г. Барнаула. После подписания информированного добровольного согласия (Приложение А, Б) обследовано 319 человек, выделено 75 изолятов пневмококка. Забор материала проводился в период отсутствия острого заболевания у исследуемых, что позволило трактовать результаты как



бактерионосительство. Согласно приказу от 22.04.1985 №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методик исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [53], проводили бактериологическое исследование назофарингеальных мазков с оценкой морфологических, тинкториальных особенностей роста возбудителя и его фенотипических характеристик. Забор назофарингеальных мазков осуществляли на транспортную среду AMIES (APEXLAB, Китай). Посев осуществлялся методом истощающих штрихов (квадрантов) на колумбийский агар (HIMEDIA, Индия) с добавлением 5% донорской эритроцитарной массы крови человека (Рисунок 1).

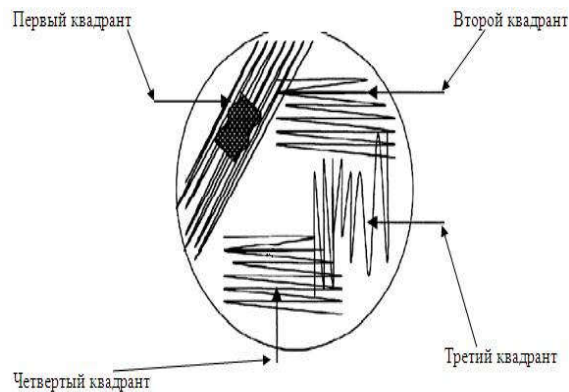


Рисунок 1 – Посев методом истощающих штрихов (квадрантов)

При соблюдении всех условий роста через 16-20 часов на 5% кровяном агарепневмококк формировал мелкие колонии, блестящие, бесцветные с ровным краем, округлые, мягкой консистенции и  $\alpha$ -гемолизом, которые спустя 24 часа в результате аутолиза имели полую сферическую форму с уплощенным центром. При микроскопии обнаруживались грамположительные ланцетовидные диплококки, не имеющие спор и жгутиков, диаметром 0,5-1,25 мкм. Большая часть штаммов была окружена полисахаридной полианионной капсулой. Дальнейшая идентификация *S. pneumoniae* проводилась стандартными фенотипическими методами, основными из которых были чувствительность к оптохину и лизис в присутствии солей желчи.

Все выделенные штаммы подверглись оценке чувствительности к антибиотикам и дезинфицирующим средствам, которая проведена в бактериологической лаборатории ООО «Клинико-диагностическая лаборатория «Здоровье». Применялись клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» для установления категории чувствительности микроорганизмов согласно Международной европейской системе EUCAST [58].

В работе использовали: кровяной агар, инокулюм разводили по стандарту Мак-Фарландас с показателем мутности 0,5 (использовали колонии с кровяного агара). Инкубацию проводили в термостате в течение  $18 \pm 2$  часов при содержании  $\text{CO}_2$  в концентрации 5% и температурном режиме  $35 \pm 1^\circ\text{C}$ . В качестве контроля использовали штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619.

При учете результатов чашку Петри при снятой крышке помещали дном книзу так, чтобы свет падал на поверхность агара под углом  $45^\circ\text{C}$  (в отраженном свете). Значимой считали зону полного подавления видимого роста исследуемой культуры. При показателе S (чувствительный) инкубацию продлевали до 24 часов.

Изучение лекарственной чувствительности пневмококков начинали со скринингового теста для оценки чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам. Таковым являлся тест по определению чувствительности к оксациллину (1 мкг антибиотика в диске).

Номенклатура антимикробных средств, используемых при изучении антибиотикограммы, была подобрана с учетом специфики лечебно-диагностического процесса.

Для определения чувствительности *S. pneumoniae* использовали следующие АБП: пенициллины (ампициллин), цефалоспорины (цефотаксим), карбапенемы (имипенем), макролиды (эритромицин), линкозамиды (клиндамицин), тетрациклины (тетрациклин), фторхинолоны (моксифлоксацин), гликопептиды (ванкомицин). Полирезистентными считались штаммы, устойчивые к трем и более антимикробным препаратам [65].

Оценка чувствительности выделенных штаммов пневмококка к ДС осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями «Способ определения чувствительности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам» [101].

Номенклатура ДС, используемых при изучении чувствительности, была подобрана с учетом использования таковых в организациях, участвующих в исследовании, для текущей дезинфекции поверхностей. Использовали ДС на основе четвертично-аммониевых соединений – ЧАС, кислородсодержащие и хлорсодержащие ДС.

Применяли питательную среду – кровяной агар. Дополнительно к основным исследованиям оценивали чувствительность к ДС музейной тест-культуры (*E. coli* №1257 и *S. aureus* №906), стандартно применяемых для определения бактерицидного действия дезинфектантов. Микробную взвесь по стандарту мутности доводили до 5 единиц ( $5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Концентрацию и экспозицию ДС использовали согласно инструкциям. Для нейтрализации ДС применяли 3%-й твин-80 с 0,3%-м лецитином. Опыты проводили в трех повторах.

Оценку чувствительности штаммов микроорганизма ДС проводили при их использовании для обеззараживания поверхностей в помещениях, санитарно-технического оборудования, выделений. При этом штаммы считали чувствительными при отсутствии роста или при росте не более 300 КОЕ/мл, что необходимо для эффективности ДС (гибель 99,99% микроорганизмов). Долю устойчивых штаммов считали от общего количества изученных микроорганизмов в %.

### 2.2.3. Молекулярно-биологические методы исследования

С целью оценки актуальной циркуляции серотипов пневмококков в регионе проводилось серотипирование выделенных штаммов *S. pneumoniae* в лаборатории

отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии НИИ детских инфекций ФМБА России, г. Санкт-Петербург, с помощью мультикомплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (амплификатор IQ5, производство «Bio-Rad»). До генотипирования изоляты пневмококка хранились в глицериновой среде при температуре – 22°C, при транспортировке температурный режим составлял – 56°C.

Все штаммы были серотипированы согласно общепринятой методике с использованием Pneumotest panel (Statens Serum Institut, Копенгаген, Дания).

Амплификация проводилась в сгруппированных 10 сетях с 40 парами праймеров (реакций – мультиплексов). Метод позволил дифференцировать 22 серотипа (1, 2, 3, 4, 5, 8, 10A, 13, 14, 16F, 17F, 19A, 19F, 20, 21, 23A, 23B, 23F, 31, 34, 35B, 39F) и 17 «серогрупп» (6A/B/C/D, 7F/A, 7C/(7B/40), 9L/N, 9V/A, 10F/(10C/33C), 11A/D, 12F/(12A/44/46), 15A/F, 15B/C, 18A/B/C/F, 22A/F, 24A/B/F, 33F/(33A/37), 35A/(35C/42), 35F/F, 38F/25F).

#### **2.2.4. Статистические методы исследования**

Для статистической обработки полученных данных были использованы стандартные пакеты компьютерных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0. Спомощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка определяли вид распределения изучаемых признаков. При нормальном распределении показатели определяли в виде средней арифметической и ее ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность отличий рассчитывали по критерию Стьюдента ( $t$ ). При ненормальном распределении признака выявляли медиану ( $Me$ ) и квартили [ $Q$ ]. Если две зависимые выборки были распределены ненормально, то для их сравнения применяли U-критерий Манна-Уитни. Наличие статистически значимой разницы между группами определяли при  $p \leq 0,05$ .

Для оценки общности эпидемиологических проявлений использовалось нормирование (стандартизация) показателей заболеваемости. В отношении каждой нозологии нормирование было выполнено методом оценки доли показателя каждого года в общем показателе исследуемого периода.

Достоверность различия для качественных показателей определяли с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) или критерия углового преобразования Фишера ( $\phi^*$ ). Различия между выборками считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Наличие взаимосвязи между переменными определяли с помощью коэффициента простой линейной корреляции (Пирсона  $r$ ).

### **ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ**

В связи со схожестью клинических проявлений ПИ с рядом нозологических форм заболеваний, при которых *S. pneumoniae* является этиологическим агентом, рассмотрены эпидемиологические проявления ВП, ОСО, БМ за период 2011-2017 гг. на территории АК и РФ.

#### **3.1. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости внебольничными пневмониями на территории Алтайского края в сравнении с Россией**

В АК за исследуемый период (с 2011 по 2017 гг.) динамика заболеваемости ВП определялась выраженной тенденцией к росту со среднегодовым темпом прироста 50,9%. В 2017 году показатель заболеваемости составил  $541,4 \pm 4,8^0/0000$ , что выше аналогичного показателя 2011 года в 4,7 раза ( $118,6 \pm 2,2^0/0000$ ,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 2).

Среднегодовое значение показателя заболеваемости по краю было равным  $377,0 \pm 1,5^0/0000$  и не имело статистически значимых различий с аналогичным значением по РФ –  $367,7 \pm 0,2^0/0000$  ( $p > 0,05$ ). Пик заболеваемости ВП пришелся на 2014 г. и составил  $604,0 \pm 5,01^0/0000$ . В дальнейшем периоде 2015-2017 гг. среднемноголетний показатель заболеваемости ВП в АК сохранял высокий уровень  $495,5 \pm 4,5^0/0000$  и, несмотря на снижение заболеваемости на 10,4% с 2014 по 2017 гг. (с  $604,0 \pm 5,0^0/0000$  до  $541,4 \pm 4,8^0/0000$  соответственно), превышал таковой по РФ ( $p < 0,05$ ).

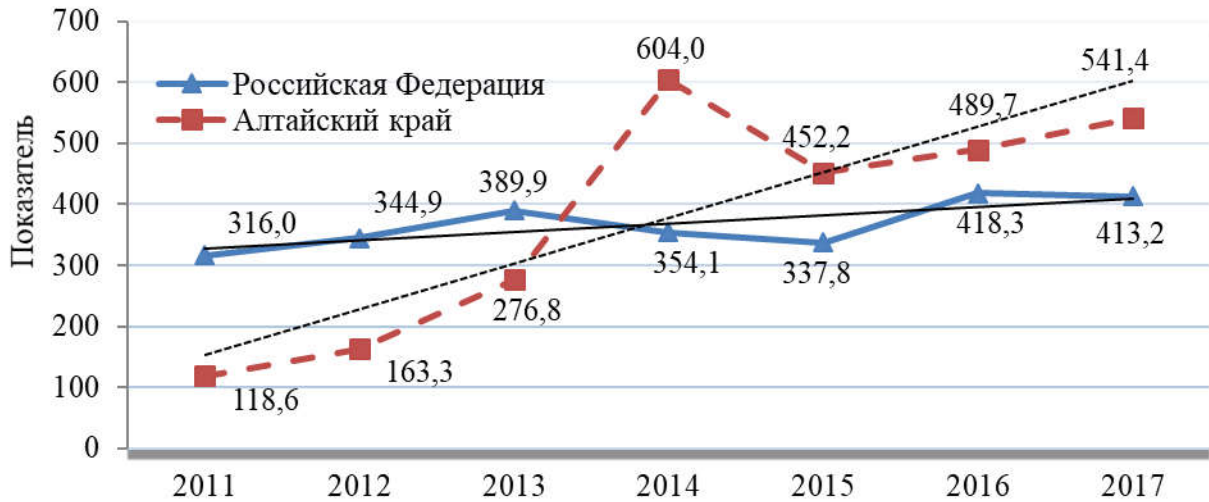


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями в Алтайском крае и Российской Федерации в период 2011-2017 гг. с линиями тренда (показатель на 100 тыс. населения)

Многолетняя динамика заболеваемости ВП среди населения РФ за изучаемый период характеризовалась умеренной тенденцией к росту, со среднегодовым темпом прироста 4,4% (Рисунок 2). Максимальный показатель заболеваемости был в 2016 год и составил  $418,3 \pm 0,5^{0/0000}$ . В период с 2014 по 2017 гг. на фоне проводимой иммунопрофилактики ПИ отмечен рост заболеваемости на 16,7% с  $354,1 \pm 0,5$  до  $413,2 \pm 0,5^{0/0000}$ . Среднегодовое значение показателя заболеваемости по России было равным  $367,7 \pm 0,2^{0/0000}$  и не имело статистически значимых различий с аналогичным значением по краю –  $377,0 \pm 1,5^{0/0000}$  ( $p > 0,05$ ).

Внутригодовая динамика заболеваемости ВП среди населения АК в период с 2011 по 2017 г. характеризовалась неравномерным распределением показателей в течение года (Рисунок 3). Минимальный уровень заболеваемости был зарегистрирован в июле и составил  $22,1 \pm 1,5^{0/0000}$ , максимальный –  $41,5 \pm 2,0^{0/0000}$ , в феврале. Среднемесячный показатель был равен  $31,4 \pm 1,5^{0/0000}$ . Продолжительность эпидемического периода составила 7 месяцев. Сезонный подъем заболеваемости ВП в Алтайском крае за изучаемый период продолжался с октября по май с пиком заболеваемости в октябре-декабре –  $29,6 \pm 0,5\%$ . Межэпидемический период был равен 5 месяцам. Коэффициент сезонности был

равен 68,7%, индекс сезонности – 2,2. Полученные результаты исследования сопоставимы с результатами отечественных ученых [20, 21, 49, 103].

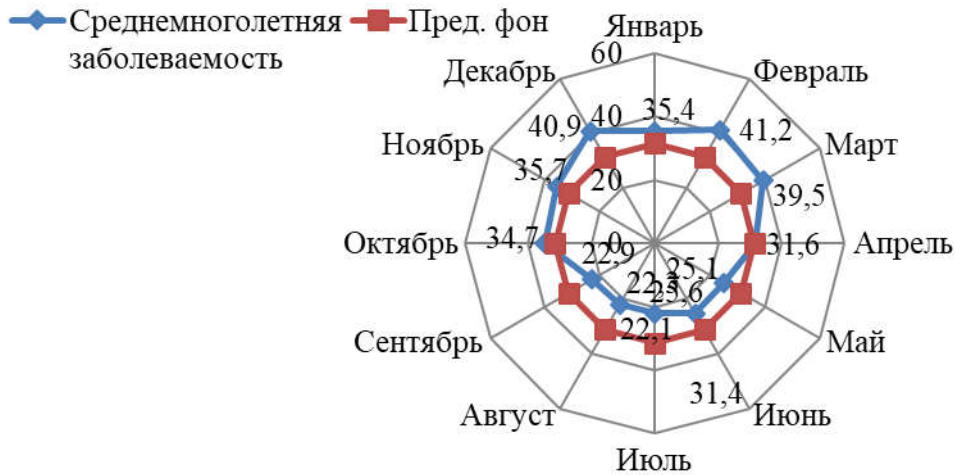


Рисунок 3 – Внутригодовая динамика заболеваемости внебольничными пневмониями в Алтайском крае по среднегодовым данным в период 2011- 2017 гг. (показатель на 100 тыс. населения)

В возрастной структуре заболеваемости ВП в Алтайском крае, как и в РФ, преобладали взрослые. Удельный вес их превысил на 3,9% аналогичный показатель по РФ ( $70,7 \pm 0,2\%$  и  $66,1 \pm 0,0\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Доля заболевших детей в регионе составила  $27,5 \pm 0,2\%$ , подростков –  $1,8 \pm 0,1\%$  (Рисунок 4).

В Алтайском крае заболеваемость ВП детей 0-14 лет (Рисунок 5) так же, как и в РФ (Рисунок 6), была выше заболеваемости подростков 15-17 лет и взрослых. Средний многолетний показатель заболеваемости ВП детей в регионе составил  $614,9 \pm 4,7^0/0000$ , что в 2,5 раза выше средней заболеваемости подростков –  $242,5 \pm 7,2^0/0000$ , и в 1,9 раза выше среди взрослого населения ( $331,7 \pm 1,6^0/0000$  ( $p < 0,05$ )). Показатель среднегодовой заболеваемости детей превысил таковой среди всего населения в крае в 1,6 раза, подростков и взрослых – был в 1,6 и 1,1 раз соответственно ниже ( $p < 0,05$ ). Данные результаты схожи с результатами по РФ [20, 21, 49].



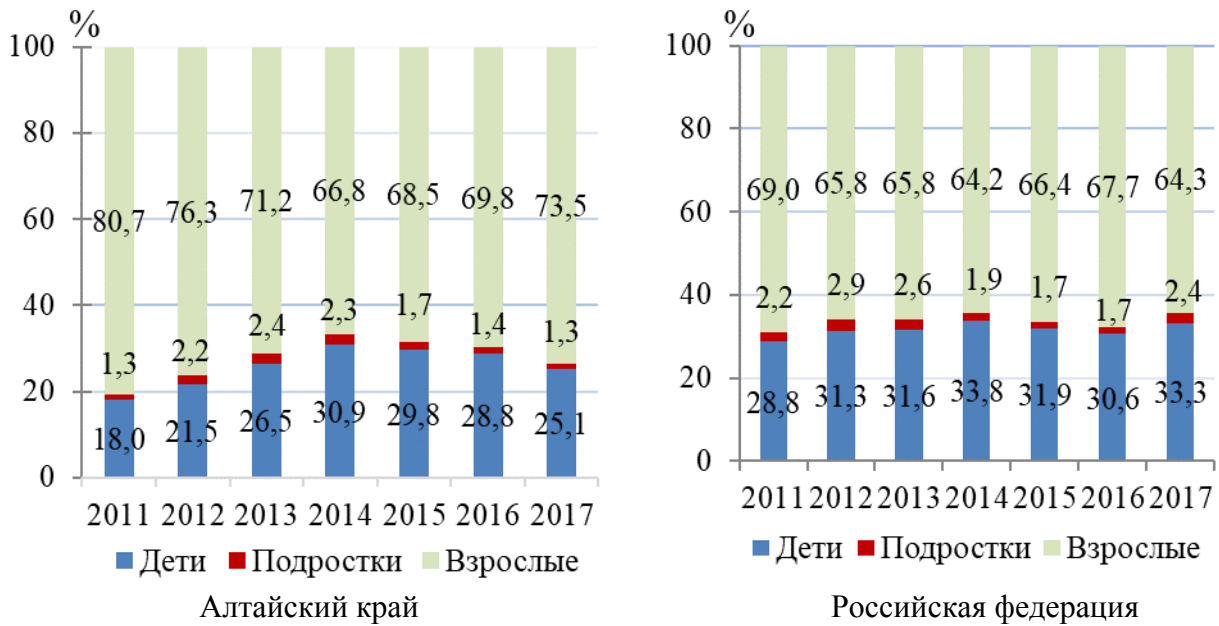


Рисунок 4 – Структура заболеваемости внебольничными пневмониями по возрастным контингентам в Алтайском крае и Российской Федерации в период 2011-2017 гг. (в %)

Многолетняя динамика заболеваемости ВП определялась выраженной тенденцией к росту во всех анализируемых возрастных группах. Наибольший среднегодовой темп прироста был среди детей и составил 64,9%. Среди подростков и взрослых аналогичный показатель был равен 56,1% и 46,8% соответственно. В период 2014-2017 гг. на фоне проводимой вакцинации против ПИ заболеваемость ВП среди детей снизилась на 31,3% с  $1101,6 \pm 16,4^0/0000$  до  $758,4 \pm 13,3^0/0000$ , среди подростков на 51,1% с  $521,3 \pm 28,4^0/0000$  до  $255,1 \pm 19,5^0/0000$ . Заболеваемость среди взрослых была стабильна, показатель увеличился на 0,1% с  $501,8 \pm 5,1^0/0000$  до  $502,5 \pm 5,2^0/0000$ .



Рисунок 5 – Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями по возрастным контингентам в Алтайском крае в период 2011-2017 гг. с линиями тренда (показатель на 100 тыс. соответствующего населения)

Средние многолетние показатели заболеваемости ВП по РФ среди детей, подростков и взрослых составили  $712,5 \pm 0,7^0/0000$ ,  $328,4 \pm 1,2^0/0000$ ,  $350,2 \pm 0,2^0/0000$  соответственно, что также определяло наибольшую интенсивность эпидемических проявлений среди детей 0-14 лет (Рисунок 6).

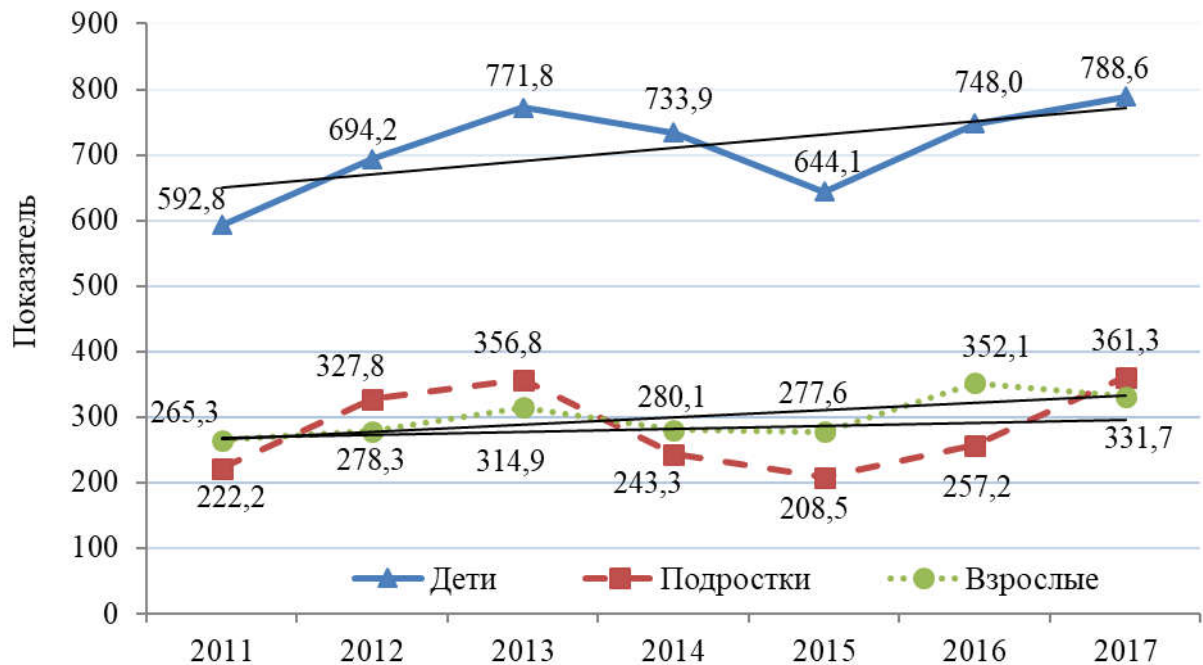


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями по возрастным контингентам в Российской Федерации в период 2011-2017 гг. с линиями тренда (показатель на 100 тыс. соответствующего населения)

Многолетняя динамика заболеваемости ВП в РФ (Рисунок 6) среди подростков определялась выраженной тенденцией к росту со среднегодовым темпом прироста 8,9%. Среди детей и взрослых наблюдалась умеренная тенденция к росту, темп прироста которых составил 4,7% и 3,6 % соответственно.

За период 2014-2017 гг. заболеваемость среди детей, подростков и взрослых увеличилась на 7,5%, 48,5% и 18,4% соответственно.

В среднем за изучаемый период в Алтайском крае этиология ВП установлена в  $49,8 \pm 0,2\%$  зарегистрированных случаев. Наибольшую долю в структуре всех внебольничных пневмоний с установленной этиологией занимали бактериальные ВП –  $96,4 \pm 0,1\%$ , доля вирусных составила  $3,6 \pm 0,1\%$  (Таблица 3). Удельный вес пневмококковых ВП был  $0,5 \pm 0,04\%$  от всех случаев ВП бактериальной этиологии. Несмотря на рост за изучаемый период регистрации пневмококковых ВП в 19,3 раза, удельный их вес составил  $2,8 \pm 0,4$ , что не соответствует литературным данным, свидетельствующим о том, что при этиологической расшифровке на долю ВП, вызванных пневмококком, приходится от 20% до 76% у взрослого населения и до 90% – у детей [10, 16, 20, 25].

Таблица 3 – Этиологическая структура ВП в Алтайском крае в период 2011-2017 гг. (абс. / %  $\pm m$ )

Годы		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Всего
Зарегистрировано ВП		2867	3932	6639	14440	10785	11640	12808	63111
Этиологически расшифровано ВП		2867 100,0 $\pm$ 0,0	3932 100,0 $\pm$ 0,0	5301 79,8 $\pm$ 0,5	11331 78,5 $\pm$ 0,3	3320 30,8 $\pm$ 0,4	2626 22,6 $\pm$ 0,4	2037 15,9 $\pm$ 0,3	31414 49,8 $\pm$ 0,2
Из них:	Бактериальные ВП	2738 95,5 $\pm$ 0,4	3932 100 $\pm$ 0,0	5296 99,9 $\pm$ 0,04	10855 95,8 $\pm$ 0,2	3206 96,6 $\pm$ 0,3	2295 87,4 $\pm$ 0,6	1955 96,0 $\pm$ 0,4	30277 96,4 $\pm$ 0,1
	Пневмококковые ВП	3 0,1 $\pm$ 0,01	1 0,03 $\pm$ 0,003	1 0,02 $\pm$ 0,002	25 0,2 $\pm$ 0,04	39 1,2 $\pm$ 0,2	38 1,4 $\pm$ 0,2	58 2,8 $\pm$ 0,4	165 0,5 $\pm$ 0,04
	Вирусные ВП	129 4,5 $\pm$ 0,4	0 0 $\pm$ 0,0	5 0,1 $\pm$ 0,04	476 4,2 $\pm$ 0,2	114 3,4 $\pm$ 0,3	331 12,6 $\pm$ 0,6	82 4,0 $\pm$ 0,4	1137 3,6 $\pm$ 0,1

О более значимой роли пневмококка в этиологии ВП свидетельствует проведенное в 2012-2013 гг. в городе Барнауле проспективное когортное исследование в рамках программы PAPIRUS (Prospective Assessment of Pneumococcal Infection in Russia), согласно которому была изучена этиология ВП среди детей до 5 лет [80]. Среди отобранных 77 образцов сыворотки крови от

детей, больных ВП, в  $24,6 \pm 4,9\%$  (19 образцах) методом ПЦР была определена ДНК пневмококка.

### 3.2. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости острыми средними отитами на территории Алтайского края в сравнении с Россией

За период с 2011 по 2017 гг. в Алтайском крае наблюдалась тенденция к стабилизации заболеваемости ОСО (среднегодовой показатель  $792,8 \pm 2,2^0/0000$  со среднегодовым темпом прироста  $0,5\%$  и максимальным показателем в 2014 году –  $885,6 \pm 6,1^0/0000$ ) (Рисунок 7).

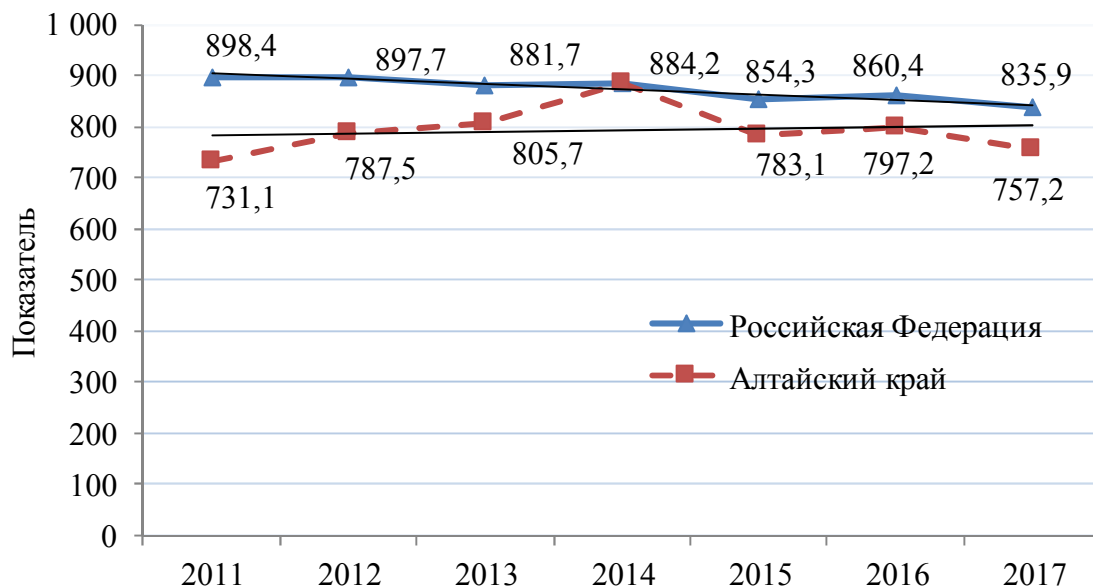


Рисунок 7 – Динамика заболеваемости острыми средними отитами в Российской Федерации и Алтайском крае в период 2011-2017 гг. с линиями тренда (показатель на 100 тыс. населения)

В РФ многолетняя динамика заболеваемости ОСО сохранялась на высоком уровне (среднее значение многолетнего показателя составило  $875,5 \pm 0,3^0/0000$ ) и также имела тенденцию к стабилизации со среднегодовым темпом убыли  $1,0\%$

(Рисунок 7). Среднеголетний показатель заболеваемости ОСО в крае ( $792,8 \pm 2,2^0/0000$ ) был ниже аналогичного по РФ ( $875,5 \pm 0,3^0/0000$ ) на 10,0% ( $p < 0,05$ ).

Выявлена прямая умеренная связь ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ) между показателями заболеваемости ВП и ОСО в АК в многолетней динамике.

Внутригодовая динамика заболеваемости ОСО в АК характеризовалась неравномерным распределением показателей в течение года (Рисунок 8).

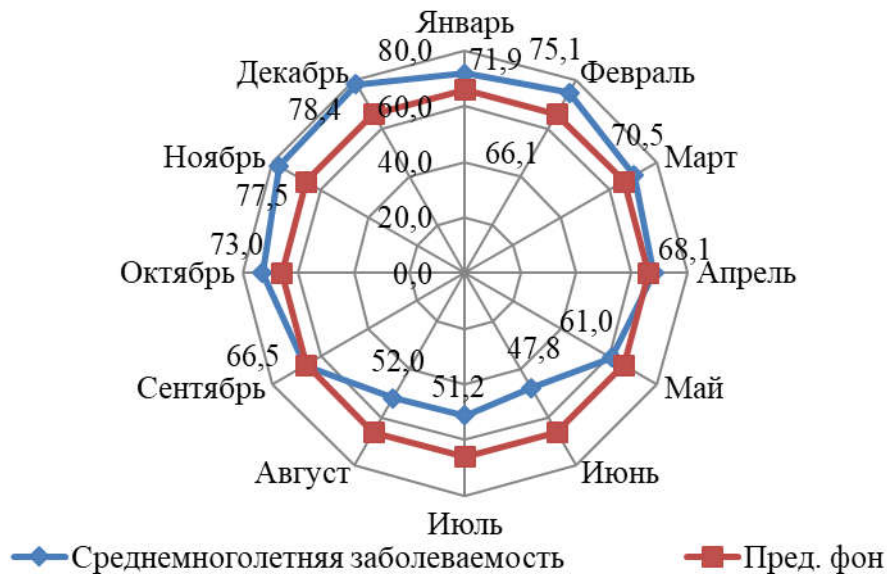


Рисунок 8 – Внутригодовая динамика заболеваемости острыми средними отитами в Алтайском крае по среднемесячным данным в период 2011-2017 гг. (показатель на 100 тыс. населения)

Минимальный уровень заболеваемости зарегистрировался в июле и составил  $51,2 \pm 1,5^0/0000$ , максимальный в декабре –  $78,4 \pm 1,8^0/0000$ . Среднемесячный среднеголетний уровень заболеваемости ОСО составил  $66,1 \pm 1,7^0/0000$ . Сезонный подъем заболеваемости ОСО в крае был идентичен таковому при заболеваемости ВП, начинался в сентябре и заканчивался в мае с пиком в октябре-декабре  $28,9 \pm 0,3\%$ . Продолжительность эпидемического периода составила 8 месяцев. Межэпидемический период был равен 4 месяцам. Коэффициент сезонности был равен 73,3%, индекс сезонности – 2,7.

В течение 2011-2017 гг. в Алтайском крае основную долю в структуре заболеваемости ОСО составило взрослое население  $50,5 \pm 0,1\%$ . Дети до 14 лет в данной структуре составили  $44,5 \pm 0,1\%$ , подростки –  $5,0 \pm 0,1\%$  (Рисунок 9).

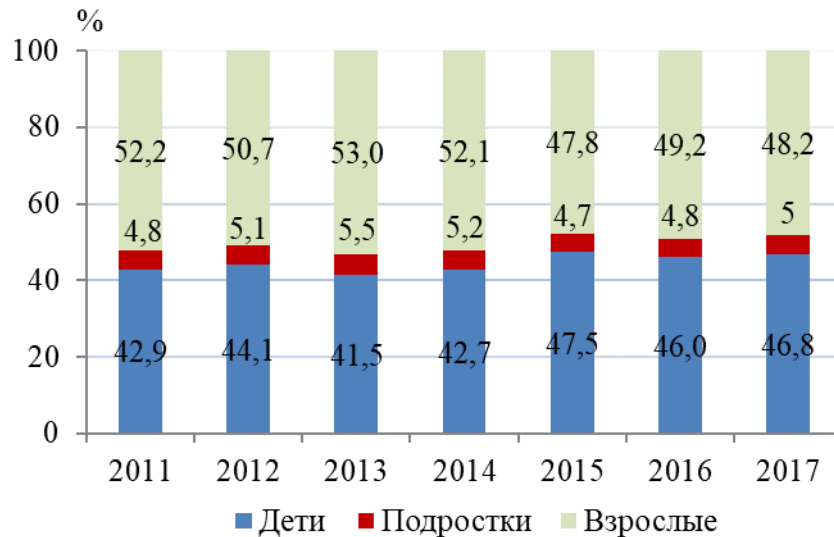


Рисунок 9 – Структура заболеваемости острыми средними отитами по возрастным контингентам в Алтайском крае в период 2011-2017 гг. (в %)

Среднемноголетний показатель заболеваемости среди детей был равным  $2088,2 \pm 8,5^0/0000$  соответствующего населения, что в 1,5 раза выше такового среди подростков –  $1433,6 \pm 17,4^0/0000$  ( $p < 0,05$ ), и в 4,2 раза среди взрослого населения –  $498,5 \pm 1,9^0/0000$  ( $p < 0,05$ ). За изучаемый период в регионе показатель средней многолетней заболеваемости детей был выше аналогичного среди всего населения в 2,6 раза, подростков – в 1,8 раза, взрослых – ниже в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 10).

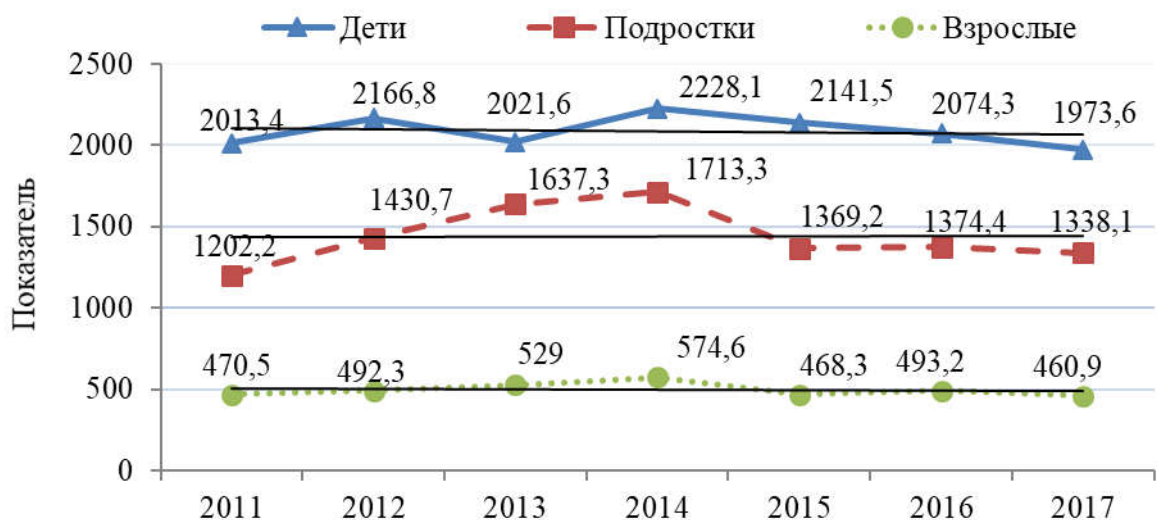


Рисунок 10 – Динамика заболеваемости острыми средними отитами по возрастным контингентам в Алтайском крае в период 2011-2017 гг. с линиями тренда (показатель на 100 тыс. соответствующего населения)

Многолетняя динамика заболеваемости ОСО в крае среди подростков определялась умеренной тенденцией к росту со среднегодовым темпом прироста 1,6%. Среди детей и взрослых наблюдалась стабилизация заболеваемости, темп убыли составил 0,3% в обеих возрастных группах. За период 2014-2017 гг. заболеваемость среди детей, подростков и взрослых снизилась на 11,4%, 21,9% и 19,8% соответственно, что схоже с литературными данными по РФ [73].

Значение *S. pneumoniae* как этиологического агента ОСО подтверждают результаты клинико-эпидемиологического наблюдения в рамках программы PAPIRUS, включавшей изучение их этиологии у детей в возрасте до 5 лет [80]. В городе Барнауле было исследовано 83 образца жидкости среднего уха от детей, больных ОСО. В 69,9% (58 образцах) бактериологическим методом были выявлены микроорганизмы, включавшие: *S. pneumoniae*, *Staphylococcus epidermalis*, *Enterococcus faecalis* и др. Доля *S. pneumoniae* в этиологической структуре ОСО составила 39,7±6,2% (23 образца) (Таблица 4).

Таблица 4 – Этиологическая структура ОСО в г. Барнауле в период 2012-2013 гг. (n=58)

Этиология	абс. (% ± m)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23 (39,7±6,2)
<i>Staphylococcus epidermalis</i>	13 (22,4±5,5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (10,3±4,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (8,6±3,7)
<i>Streptococcus aureus</i>	3 (5,2±2,9)
Другие	8 (13,8±4,5)

### 3.3. Ретроспективный анализ заболеваемости бактериальными менингитами на территории Алтайского края

За изучаемый период в Алтайском крае отмечена выраженная тенденция к снижению заболеваемости бактериальными менингитами (среднегодовой темп убыли составил 11,7%) (Рисунок 11). В 2017 году показатель заболеваемости БМ ( $0,7 \pm 0,2^0/0000$ ) был в 5,4 раза ниже ( $p < 0,05$ ) такового в 2011 году –  $3,8 \pm 0,4^0/0000$ . Среднее значение многолетнего показателя заболеваемости БМ по Алтайскому краю составило  $1,9 \pm 0,1^0/0000$ .

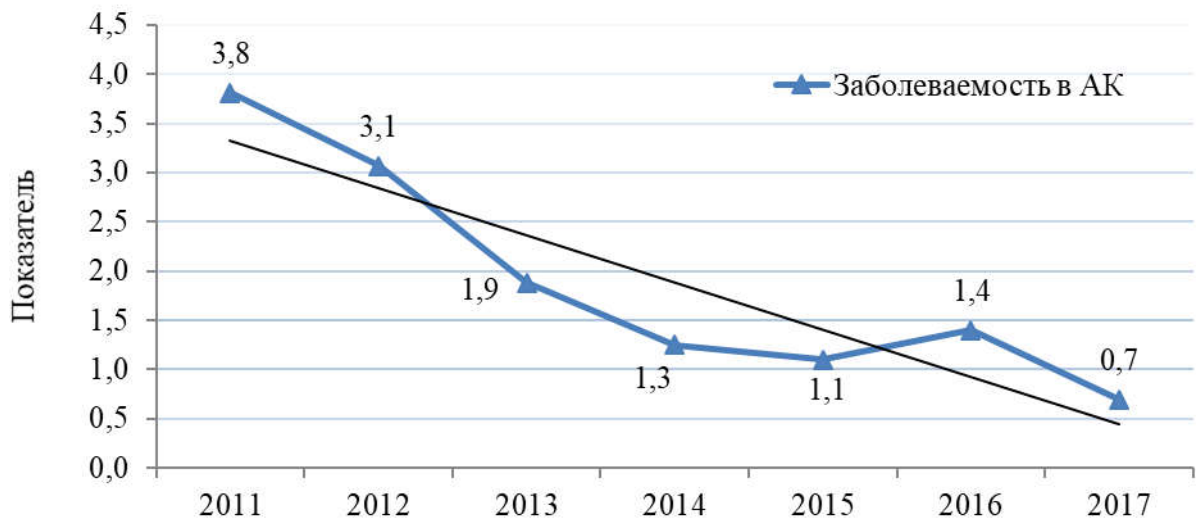


Рисунок 11 – Динамика заболеваемости бактериальными менингитами в Алтайском крае период 2011-2017 гг. с линией тренда (показатель на 100 тыс. населения)

Сезонный подъем заболеваемости БМ в крае был идентичен таковому при заболеваемости ВП и ОСО. Внутригодовая динамика заболеваемости БМ в регионе характеризовалась неравномерным распределением показателей в течение года (Рисунок 12). Минимальный уровень заболеваемости регистрировался в январе-марте, июне и составил  $0,08 \pm 0,05^0/0000$ . Максимальный уровень заболеваемости был в октябре, ноябре –  $0,33 \pm 0,11^0/0000$ . Среднемесячный среднемноголетний уровень заболеваемости БМ составил  $0,16 \pm 0,08^0/0000$ . Сезонный подъем заболеваемости начинался в сентябре и заканчивался в январе.



Однако наблюдалось превышение порогового значения среднемесячной среднегодовой заболеваемости также в мае и июле. Продолжительность эпидемического периода составила 5 месяцев. Межэпидемический период был равен 7 месяцам. Отмечалась осенне-зимняя и весенне-осенняя сезонность с пиком заболеваемости в октябре-декабре ( $45,7 \pm 7,3\%$ ). Коэффициент сезонности был равен 63%, индекс сезонности – 1,7.

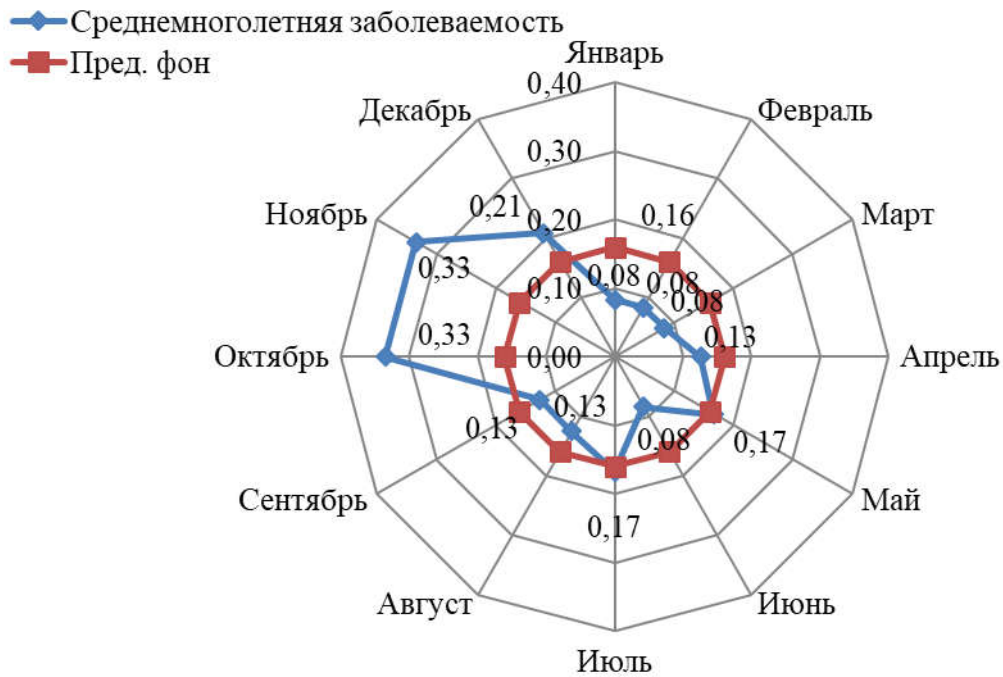


Рисунок 12 – Внутригодовая динамика заболеваемости бактериальными менингитами в Алтайском крае по среднегодовым данным в период 2011-2017 гг. (показатель на 100 тыс. населения)

Взрослое население составило основную долю в структуре заболеваемости БМ –  $75,9 \pm 2,4\%$ , удельный вес детей –  $23,2 \pm 2,4\%$ . Подростки составили  $0,9 \pm 0,5\%$  от общего числа заболевших. С 2012 года заболеваемость бактериальными менингитами подростков не регистрировалась (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Структура заболеваемости бактериальными менингитами по возрастным контингентам в Алтайском крае в период 2011-2017 гг. (в %)

За период с 2011 по 2017 гг. показатель заболеваемости БМ детей в среднем составил  $2,6 \pm 0,3^{0/0000}$ , что в 4,3 раза выше ( $p > 0,05$ ) среднемноголетней заболеваемости подростков –  $0,6 \pm 0,4^{0/0000}$ , и в 1,9 раза выше ( $p > 0,05$ ) средней заболеваемости взрослого населения –  $1,4 \pm 0,1^{0/0000}$  (Рисунок 14). Показатель средней многолетней заболеваемости детей достоверно превысил аналогичный среди всего населения в 2,6 раза, подростков – в 1,8 раза, взрослых – был ниже в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

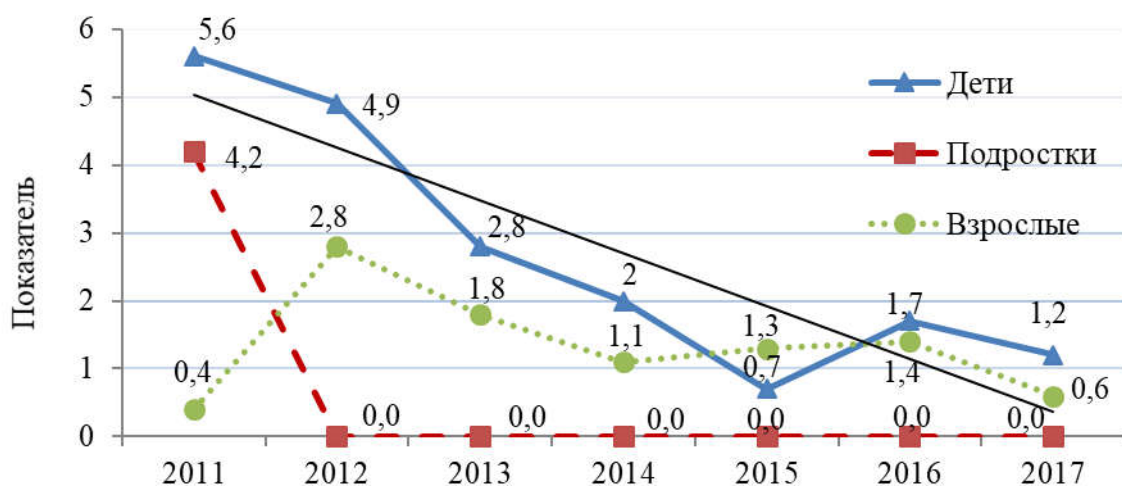


Рисунок 14 – Динамика заболеваемости бактериальными менингитами по возрастным контингентам в Алтайском крае в период 2011-2017 гг. с линиями тренда (показатель на 100 тыс. соответствующего населения)

Многолетняя динамика заболеваемости БМ среди детей и подростков определялась выраженной тенденцией к снижению со среднегодовым темпом убыли 12,8% и 14,3% соответственно. Среди взрослого населения отмечалась выраженная тенденция к росту заболеваемости со среднегодовым темпом прироста 7,1%. С 2012 по 2017 года случаев заболеваний подростков не зарегистрировано. В период 2014-2017 гг. заболеваемость среди детей и взрослых снизилась на 40% и 45,5% соответственно.

Значение *S. pneumoniae* как этиологического агента БМ подтверждают исследования, проводимые в Алтайском крае в 2014-2017 гг. (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура лабораторно подтвержденных бактериальных менингитов в Алтайском крае в период 2014-2017 гг. (абс. / %±m)

Год	Кол-во проб	Положительный результат	Из них:				
			N. meningitidis				S. pneumoniae
			Гр. А	Гр. В	Гр. С	Всего	
2014	6	6 100±0,0	0±0,0	3 50±9,3	1 16,7±6,9	4 66,7±8,8	2 33,3±8,8
2015	23	8 34,8±8,8	0±0,0	3 37,5±9,0	0±0,0	3 37,5±9,0	5 62,5±9,0
2016	24	15 62,5±9,0	0±0,0	3 20±7,4	3 20±7,4	6 40±9,1	9 60±9,1
2017	22	14 63,6±9,1	0±0,0	6 42,9±7,5	5 35,7±7,3	11 78,6±6,3	3 21,4±6,3
Всего	75	43 57,3±5,7	0±0,0	15 34,9±7,3	9 20,9±6,2	24 55,8±7,6	19 44,2±7,6

Согласно приказу № 798 от 25 июля 2014 года «О совершенствовании эпидемиологического надзора и профилактики гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации», в 2014 году организован региональный Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами на базе бактериологической лаборатории КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул». Выделение этиологического агента происходило из секционного материала от больных ГФМИ с летальным исходом и при подозрении на заболевание ГФМИ, а также из клинического материала (кровь, ликвор) от больных ГФМИ. Материал для исследования поступал со всех территорий края.

По результатам ежегодных отчетов центра, за период с 2014 по 2017 гг. доля этиологически расшифрованного клинического материала от числа обследованных больных с БМ и подтвержденного Российским Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора составила  $57,3 \pm 5,7\%$ .

Из положительных результатов удельный вес *N. meningitidis* составил  $55,8 \pm 7,6\%$ , *S. Pneumoniae* –  $44,2 \pm 7,6\%$ . Иных возбудителей, по данным отчета, не идентифицировано. За исследуемый период регистрация заболеваний пневмококковыми БМ увеличилась в 1,5 раза.

### **3.4. Ретроспективный анализ внутригодовой динамики острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей подтвержденной пневмококковой этиологии**

Для подтверждения единства эпидемиологических проявлений заболеваемости при различных нозологических формах ПИ нами была проанализирована внутригодовая динамика острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей (ОРИ ВДП) подтвержденной пневмококковой этиологии, выявленных в бактериологической лаборатории ООО «Клинико-диагностическая лаборатория «Здоровье», г. Барнаул, в 2015-2017 гг. ОРИ ВДП являются распространенной нозологией с доступным методом этиологической диагностики, что позволило определить сезонные проявления ПИ.

Внутригодовая динамика заболеваемости характеризовалась неравномерным распределением показателей в течение года (Рисунок 15). Минимальный уровень заболеваемости пришелся на июль и составил  $0,0 \pm 0,0 / 0000$ . Максимальный уровень заболеваемости зарегистрирован в ноябре –  $882,4 \pm 6,0 / 0000$ . Среднемесячный среднегодовой уровень заболеваемости составил  $416,7 \pm 4,2 / 0000$ . Сезонный подъем заболеваемости начинался в октябре и

заканчивался в апреле с пиком в октябре-декабре ( $47,6 \pm 3,7\%$ ). Продолжительность эпидемического периода составила 6 месяцев. Межэпидемический период был равен 6 месяцам. Коэффициент сезонности составил 79,7%, индекс сезонности – 3,9.

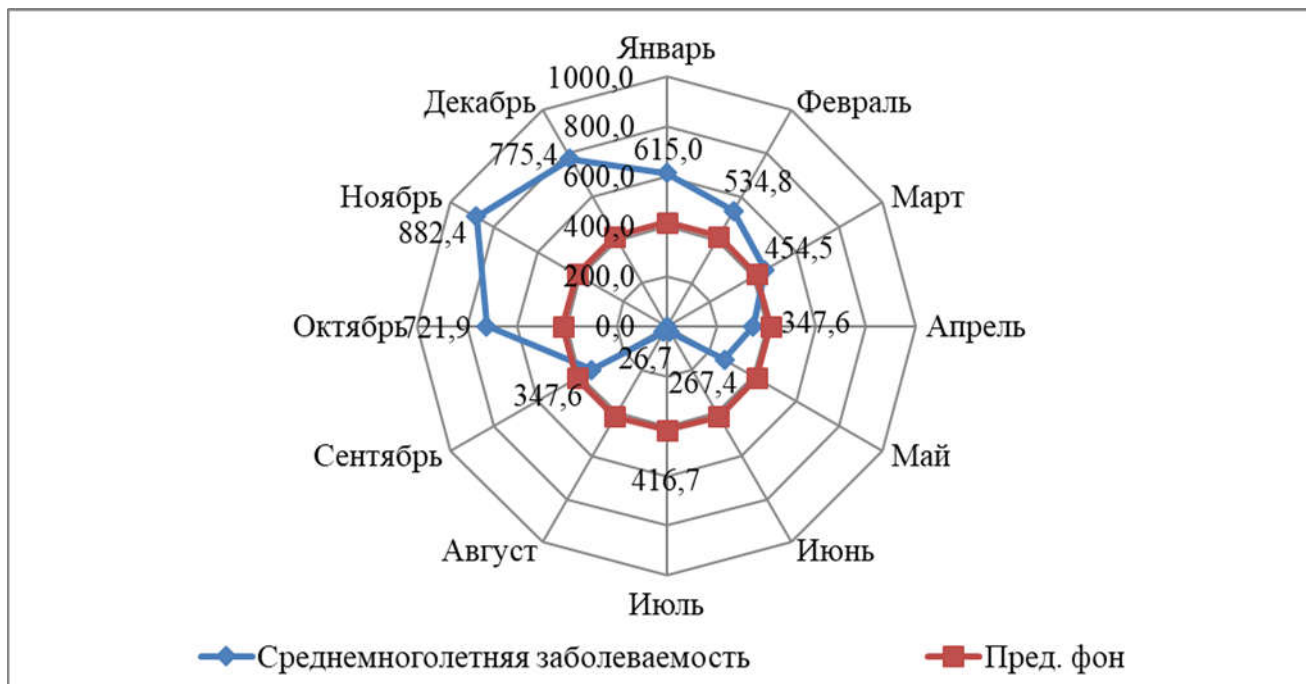


Рисунок 15 – Внутригодовая динамика заболеваемости острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей подтвержденной пневмококковой этиологии в Алтайском крае в 2015-2017 гг. (показатель на 100 тыс. населения)

Проведенное графическое наложение развития эпидемических процессов при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ) позволило выявить ряд общих эпидемиологических проявлений. С учетом существенных различий уровней заболеваемости ВП, ОСО и БМ, но единой этиологии возбудителя, в оценке общности эпидемиологических проявлений использовалось нормирование (стандартизация) показателей заболеваемости. В отношении каждой нозологии нормирование было выполнено методом оценки доли показателя каждого года в общем показателе исследуемого периода. В ходе проведенного анализа выявлено, что общность эпидемиологических проявлений различных нозологических форм ПИ (ВП, ОСО, БМ) проявлялась в отсутствии выраженной тенденции к изменению суммарного показателя заболеваемости ВП, ОСО и БМ в течение

периода 2011-2017 гг. при изменении этиологической структуры нозологий. В исследуемом периоде в этиологической структуре ПИ отмечалась тенденция к снижению доли БМ, компенсируемая ростом доли ВП при относительно стабильных показателях доли ОСО (Рисунок 16).

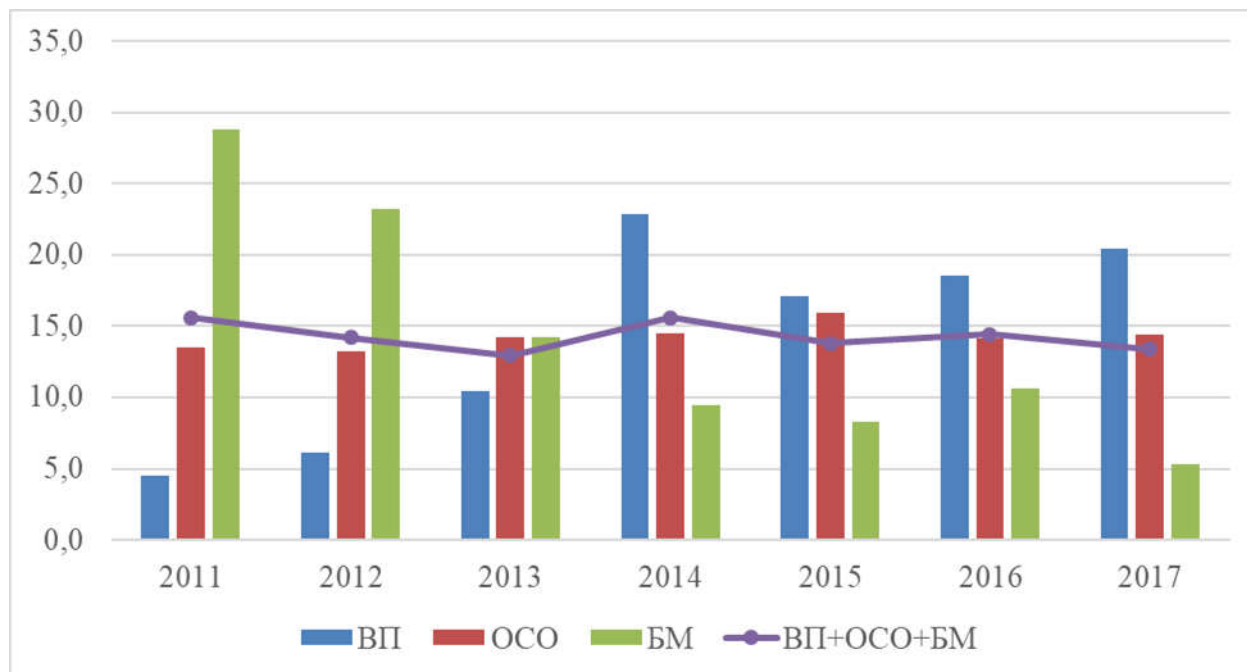


Рисунок 16 – Многолетняя динамика нормированных показателей заболеваемости различными нозологическими формами ПИ (ВП, ОСО, БМ)

Таким образом, общность эпидемиологических проявлений различных форм ПИ (ВП, ОСО, БМ) определяется единой этиологией возбудителя, что подтверждалось отсутствием выраженной тенденции к изменению в течение исследуемого периода с 2011 по 2017 годы суммарного нормированного показателя заболеваемости ПИ на фоне изменения этиологической структуры нозологий в сторону увеличения доли ВП, снижения доли БМ и при относительно стабильных показателях доли ОСО.

В изучаемый период отмечаются единые тенденции в многолетней динамике заболеваемости ВП и ОСО с пиком в 2014 г. ( $604,0 \pm 5,01^{0/000}$  и  $885,6 \pm 6,1^{0/000}$  соответственно) и стабильно высоким уровнем в 2015-2017 гг. ( $494,5 \pm 4,5^{0/000}$  и  $779,2 \pm 5,7^{0/000}$  соответственно) (прямая умеренная корреляционная связь ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ )).

Динамика заболеваемости бактериальными менингитами характеризовалась выраженной тенденцией к снижению показателей (среднегодовой темп убыли 11,7%) с пиком в 2011 году –  $3,8 \pm 0,4 / 10000$ .

Сравнительная оценка относительного изменения эпидемических процессов ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии, ОСО, ВП, БМ во времени позволила определить взаимные зависимости особенностей проявлений их внутригодовой сезонности (Рисунок 17).

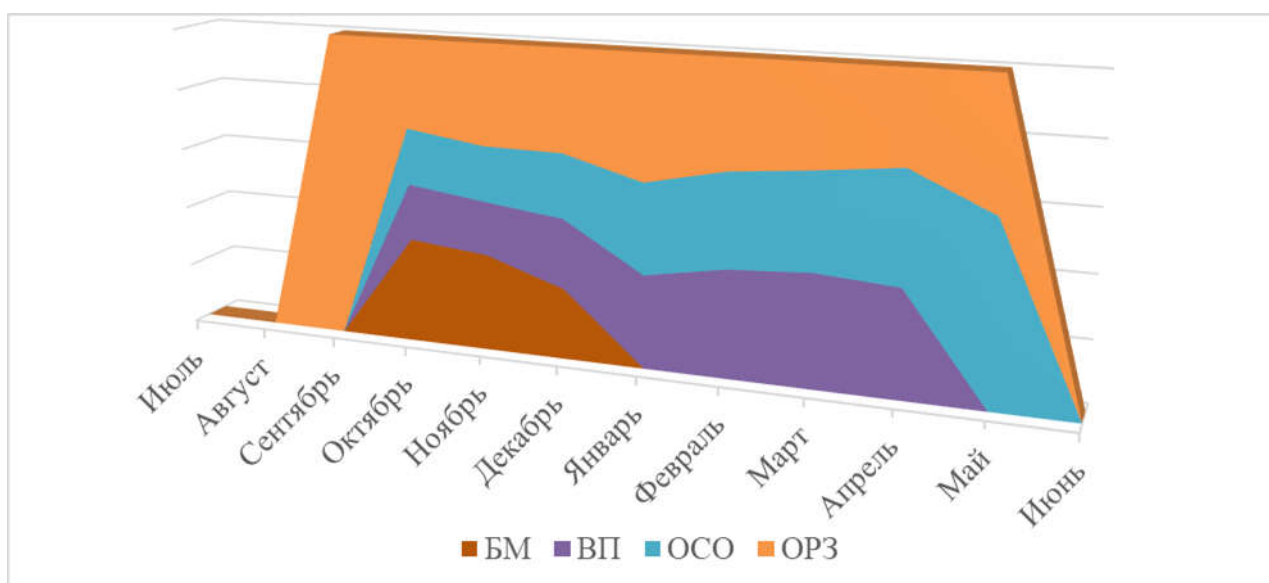


Рисунок 17 – Нормированная диаграмма внутригодовой сезонности заболеваемости ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии, ОСО, ВП, БМ для сравнительной оценки относительного изменения их эпидемических процессов во времени

Эпидемический процесс ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии характеризовался наиболее продолжительно сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости в период с августа по май. На фоне подъема заболеваемости ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии отмечается возрастание уровня заболеваемости ОСО в период с сентября по май как второго по продолжительности эпидемического процесса. Третьим по продолжительности являлся эпидемический процесс ВП, проявлявшийся подъемом заболеваемости в октябре и с сохранением высоких показателей до апреля. Эпидемический процесс БМ являлся четвертым по продолжительности и

характеризуется сохранением высокого для данной нозологии уровня заболеваемости до декабря с последующим снижением к январю.

Выявлена прямая сильная связь ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ) между заболеваемостью ВП и ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии во внутригодовой динамике.

Связь между заболеваемостью ОСО и ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии также была прямой сильной ( $r=0,94$ ,  $p<0,05$ ).

Заболеваемость БМ и ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии имела прямую умеренную связь ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, особенностью внутригодовой заболеваемости ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии, ОСО, ВП, БМ были схожие характеристики внутригодовой динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ (пик заболеваемости в октябре-декабре ( $29,6\pm 0,5\%$ ,  $28,9\pm 0,3\%$  и  $45,7\pm 7,3\%$  соответственно)). Выявлена прямая сильная корреляционная связь с заболеваемостью ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,940$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,54$ ,  $p<0,05$  соответственно).

Выявлены общие группы риска заболеваемости ВП, ОСО и БМ (дети до 14 лет) (Рисунок 18) с изменениями в тенденциях динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ в 2014-2017 гг.

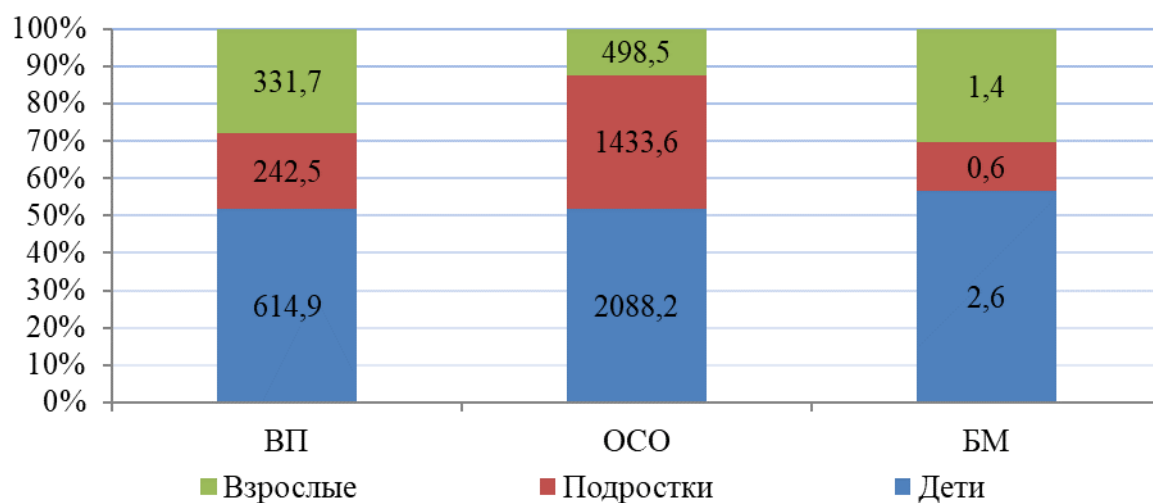


Рисунок 18 – Группы риска заболеваемости ВП, ОСО и БМ



Средний многолетний показатель заболеваемости ВП детей в регионе составил  $614,9 \pm 4,7^{0/0000}$ , что в 2,5 раза выше средней заболеваемости подростков –  $242,5 \pm 7,2^{0/0000}$ , и в 1,9 раза выше аналогичного показателя среди взрослого населения –  $331,7 \pm 1,6^{0/0000}$  ( $p < 0,05$ ). Показатель среднемноголетней заболеваемости детей превысил таковой среди всего населения в крае в 1,6 раза, подростков и взрослых – был в 1,6 и 1,1 раза соответственно ниже ( $p < 0,05$ ).

Среднемноголетний показатель заболеваемости ОСО среди детей в регионе был равен  $2088,2 \pm 8,5^{0/0000}$ , что в 1,5 раза выше такового среди подростков –  $1433,6 \pm 17,4^{0/0000}$  ( $p < 0,05$ ), и в 4,2 раза среди взрослого населения –  $498,5 \pm 1,9^{0/0000}$  ( $p < 0,05$ ). Показатель средней многолетней заболеваемости детей достоверно превысил аналогичный среди всего населения в 2,6 раза, подростков – в 1,8 раза, взрослых – ниже в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

Среднемноголетний показатель заболеваемости БМ среди детей составил  $2,6 \pm 0,3^{0/0000}$ , что в 4,3 раза больше такового среди подростков –  $0,6 \pm 0,4^{0/0000}$ , и в 1,9 раза больше средней заболеваемости взрослого населения –  $1,4 \pm 0,1^{0/0000}$  ( $p > 0,05$ ).

В период 2014-2017 гг., на фоне проведения вакцинации против ПИ в рамках Национального календаря профилактических прививок России, в АК среди детей и подростков прослеживалось снижение заболеваемости ВП на 31,3% и 51,1% соответственно. Заболеваемость среди взрослого населения была стабильна. Заболеваемость ОСО среди детей, подростков и взрослых за период 2014-2017 гг. снизилась на 11,4%, 21,9% и 19,8% соответственно. Заболеваемость БМ среди детей и взрослых в АК снизилась на 40% и 45,5% соответственно. С 2012 года заболеваемости БМ подростков не отмечалось.

Следовательно, эпидемиологический мониторинг заболеваемости при различных нозологических формах ПИ позволит мониторировать проявления эпидемического процесса ПИ.

### 3.5. Вакцинация против пневмококковой инфекции и возможность ее влияния на заболеваемость при ее различных нозологических формах

В конце 2014 года вакцинация против ПИ была включена в Национальный календарь профилактических прививок РФ. В Алтайском крае проведение вакцинации началось в 2015 году с охвата детей, достигших возраста 5 мес. 29 дней (Таблица 6).

Таблица 6 – Охват прививками против ПИ по Национальному календарю профилактических прививок РФ в Алтайском крае

Года	Дети, состоящие на учете, достигшие возраста 5 мес. 29 дней к окончанию года (абс.)	Из них получившие первичную серию вакцинации (V1 и V2) против пневмококковой инфекции		Дети, состоящие на учете, достигшие возраста 14 мес. 29 дней к окончанию года и подлежащие RV (абс.)	Из них получившие ревакцинацию (RV) против пневмококковой инфекции	
		(абс.)	%		(абс.)	%
2015	10737	3973	37,0	0	0	0
2016	12747	7969	62,5	5372	1450	27,0
2017	11925	11448	96,0	11148	10591	95,0

По полученным данным, уровень вакцинации достиг должного охвата (96% в 6 месяцев и 95,0% в 15 месяцев) в 2017 году. Следовательно, за изучаемый период вакцинация могла отразиться на заболеваемости при различных нозологических формах ПИ на территории Алтайского края только среди детей, что подтверждается снижением заболеваемости ВП на 31,3%, ОСО на 11,4%, БМ на 40%.

Частично ее влияние определялось снижением количества источников ПИ среди детей, что сказалось на снижении заболеваемости подростков (ВП на 31,3%, ОСО на 11,4%, и отсутствие заболеваемости БМ) и взрослого населения (ОСО на 19,8%, БМ на 45,5%).

Таким образом, проведенный эпидемиологический анализ заболеваемости при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ) позволил:

1. Установить, что динамика заболеваемости ВП среди населения АК и РФ характеризовалась выраженной и умеренной тенденцией к росту со среднегодовым темпом прироста 50,9% и 4,4% соответственно. Среднегодовое значение показателей заболеваемости по региону и России не имело статистически значимых различий:  $377,0 \pm 1,5^0/0000$  и  $367,7 \pm 0,2^0/0000$  соответственно ( $p > 0,05$ ). Пик заболеваемости ВП в регионе пришелся на 2014 г. ( $604,0 \pm 5,01^0/0000$ ). В 2015-2017 гг. показатель в среднем был равен  $494,5 \pm 4,5^0/0000$ . Сезонность ВП в регионе определена как осенне-зимне-весенняя, пик заболеваемости пришелся на октябрь-декабрь –  $29,6 \pm 0,5\%$  от всех случаев. В структуре заболеваемости ВП в Алтайском крае, как и в РФ, преобладали взрослые –  $70,7 \pm 0,2\%$  и  $66,1 \pm 0,0\%$  соответственно. В Алтайском крае заболеваемость ВП детей также, как и в РФ, была выше заболеваемости подростков и взрослых –  $614,9 \pm 4,7^0/0000$  и  $712,5 \pm 0,7^0/0000$  соответственно. В период 2014-2017 гг., на фоне проведения вакцинации против ПИ в рамках Национального календаря профилактических прививок России, в АК среди детей и подростков прослеживалось снижение заболеваемости ВП на 31,3% и 51,1% соответственно. Заболеваемость среди взрослого населения была стабильна. Заболеваемость ВП в РФ за 2014-2017 гг. среди детей, подростков и взрослых увеличилась на 7,5%, 48,5% и 18,4% соответственно. По результатам этиологической расшифровки ВП в регионе пневмококковые ВП составили  $0,5 \pm 0,04\%$  среди ВП бактериальной этиологии по данным официальной статистики, регистрация пневмококковых ВП увеличилась в 19,3 раза. По данным проспективного когортного исследования в рамках программы RAPIRUS, пневмококковые ВП составили  $24,6 \pm 4,9\%$ , что может свидетельствовать о низком уровне лабораторной диагностики ВП.

Динамика заболеваемости ОСО среди населения АК и РФ характеризовалась тенденцией к стабилизации со среднегодовым темпом прироста 0,5% и темпом убыли 1,0% соответственно. Среднегодовой показатель был ниже на 10,0% аналогичного показателя по РФ ( $792,8 \pm 2,2^0/0000$  и

составлял  $875,5 \pm 0,3^0/0000$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Пик заболеваемости в регионе пришелся на 2014г. и составил  $885,6 \pm 6,1^0/0000$ . В 2015-2017гг. показатель заболеваемости в среднем был равен  $779,2 \pm 5,7^0/0000$ . Выявлена прямая умеренная связь ( $r=0,56$ ,  $p < 0,05$ ) между показателями заболеваемости ВП и ОСО в АК в многолетней динамике. За изученный период прослеживалась осенне-зимне-весенняя сезонность заболеваемости ОСО. Пик заболеваемости ОСО пришелся на октябрь-декабрь –  $28,9 \pm 0,3\%$ .

В Алтайском крае наибольший удельный вес в структуре заболеваемости ОСО пришелся на взрослое население –  $50,5 \pm 0,1\%$ .

Заболеваемость ОСО в регионе среди детей превышала показатели заболеваемости взрослых и подростков и составила  $2088,2 \pm 8,5^0/0000$ . За период 2014-2017 гг. заболеваемость среди детей, подростков и взрослых снизилась на 11,4%, 21,9% и 19,8% соответственно.

По данным программы PAPIRUS определено, что ПИ составляет  $39,7 \pm 6,2\%$  от числа исследуемых случаев ОСО среди детей до 5 лет в г. Барнауле.

Отмечена выраженная тенденция к снижению заболеваемости бактериальными менингитами со среднегодовым темпом убыли 11,7%. Среднее значение многолетнего показателя заболеваемости БМ составило  $1,9 \pm 0,1^0/0000$ .

Установлена осенне-зимняя и весенне-осенняя сезонность заболеваемости БМ с пиком в октябре-декабре ( $45,7 \pm 7,3\%$ ).

Взрослое население составило основную долю в структуре заболеваемости БМ –  $75,9 \pm 2,4\%$ .

За период с 2011 по 2017 гг. показатель заболеваемости БМ детей в среднем составил  $2,6 \pm 0,3^0/0000$  и был выше показателей заболеваемости среди подростков и взрослых ( $p > 0,05$ ).

В период 2014-2017 гг. заболеваемость среди детей и взрослых снизилась на 40% и 45,5% соответственно. Среди подростков заболеваемость с 2012 года не отмечалась.

Доля пневмококковых менингитов составила  $44,2 \pm 7,6\%$  от числа всех этиологически подтвержденных случаев БМ в регионе. Регистрация

пневмококковых БМ за исследуемый период увеличилась в 1,5 раза.

2. Выявить идентичность эпидемиологических проявлений ВП, ОСО и БМ:

– единые тенденции динамики заболеваемости ВП и ОСО с пиком в 2014 г. ( $604,0 \pm 5,01^0/0000$  и  $885,6 \pm 6,1^0/0000$  соответственно) со стабильно высоким уровнем в 2015-2017 гг. (в среднем  $494,5 \pm 4,5^0/0000$  и  $779,2 \pm 5,7^0/0000$  соответственно) и прямой умеренной корреляционной связью между показателями ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ );

– отсутствие выраженной тенденции к изменению в течение исследуемого периода с 2011 по 2017 годы суммарного нормированного показателя заболеваемости ПИ на фоне изменения этиологической структуры нозологий в сторону увеличения доли ВП, снижения доли БМ, относительно стабильных показателей доли ОСО;

– единые тенденции внутригодовой динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ с сезонным подъемом в октябре – декабре ( $29,6 \pm 0,5\%$ ,  $28,9 \pm 0,3\%$  и  $45,7 \pm 7,3\%$  соответственно);

– общие группы риска заболеваемости – дети до 14 лет;

– высокий удельный вес *S. pneumoniae* как возбудителя в этиологически расшифрованных случаях ВП, ОСО и БМ в Алтайском крае, составившего  $24,6 \pm 4,9\%$ ,  $39,7 \pm 6,2\%$  и  $44,2 \pm 7,6\%$  соответственно;

– единые тенденции динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ в 2014-2017 гг. на фоне проведения вакцинации против ПИ в рамках Национального календаря профилактических прививок России среди детей, подростков и взрослых (снижение заболеваемости ВП на 31,3%, 51,1% и стабилизация показателя соответственно; снижение заболеваемости ОСО на 11,4%, 21,9% и 19,8% соответственно; снижение заболеваемости БМ на 40% среди детей и 45,5% среди взрослых).

3. Установить прямую сильную корреляционную связь ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ) между заболеваемостью ВП и ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии во внутригодовой динамике, между заболеваемостью ОСО и ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии ( $r=0,94$ ,  $p<0,05$ ), умеренную

корреляционную связь ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ) между БМ и ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии.

4. Рассматривать нозологические формы заболеваний, схожих по клиническим проявлениям с ПИ, как модель изучения эпидемического процесса ПИ.

5. Обеспечить посредством целенаправленных проспективных когортных исследований увеличение регистрации пневмококковых ВП в 19,3 раза, пневмококковых БМ в 1,5 раза.

## ГЛАВА 4. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМУ НАДЗОРУ ЗА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ПРИМЕРЕ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

### 4.1. Направления оптимизации информационной подсистемы эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией

Отечественные литературные данные свидетельствуют о том, что исследования по оценке эффективности ЭН за ПИ малочисленны [20, 21, 49, 105]. В настоящее время в РФ отсутствует целостная информационная подсистема [20, 56, 57, 105]. Функционирует лишь регистрация отдельных клинических форм ПИ: ВП, ОСО, БМ.

С целью оптимизации информационной подсистемы ЭН за ПИ нами разработан ряд направлений, позволяющий более полно получать информацию о состоянии заболеваемости и распространенности ПИ (Рисунок 19).

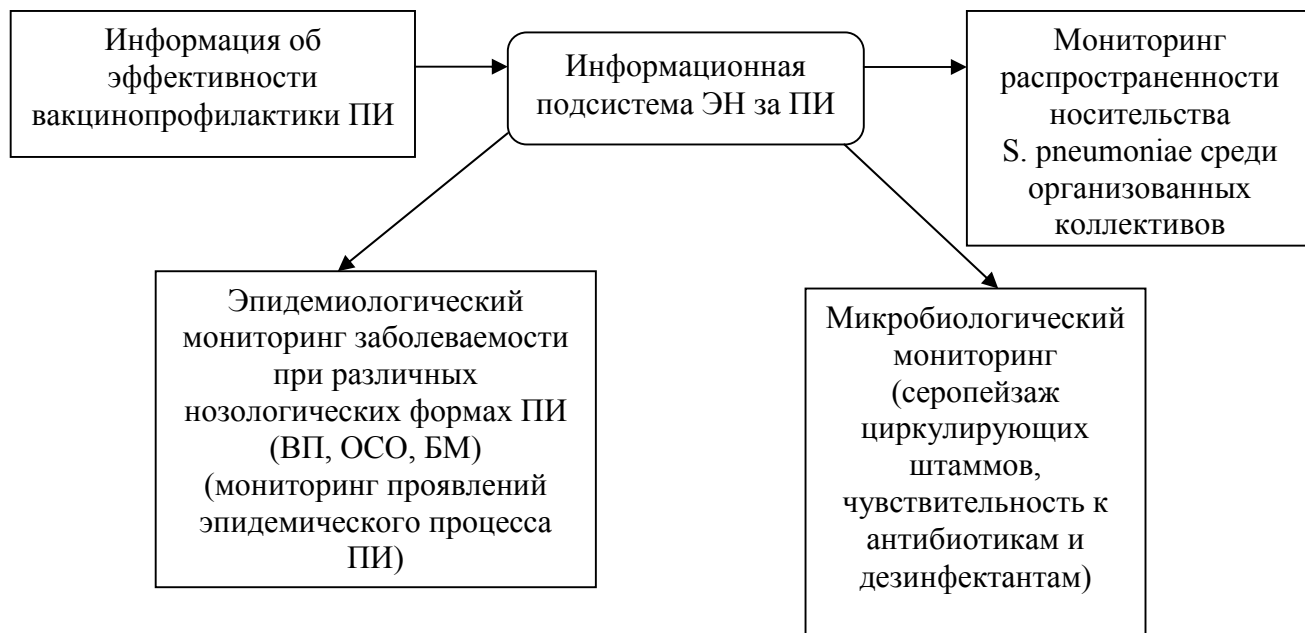


Рисунок 19 – Направления оптимизации информационной подсистемы ЭН за ПИ

Данные ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости при различных нозологических формах ПИ (Глава 3) позволили выявить идентичность эпидемиологических проявлений ВП, ОСО, БМ и ПИ и использовать их для активного выявления ПИ среди данных патологий.

Важным направлением является информация о серотипаже, чувствительности выделенных штаммов пневмококка к антибиотикам и дезинфектантам.

Мониторинг носительства *S. pneumoniae* среди организованных коллективов дает возможность установления распространенности ПИ и потенциального количества источников инфекции.

Информация об эффективности вакцинопрофилактики ПИ определяет оперативность принятия управленческих решений.

#### **4.1.1. Схема сбора и обработки информации по пневмококковой инфекции**

На примере Алтайского края оптимизирована схема сбора и обработки информации по ПИ. Она объединяет несколько потоков информации, поступающих с разных уровней, посредством вертикальных или горизонтальных связей между объектами подсистемы, осуществляемых через имеющиеся и внедренные программные комплексы, и представлена тремя уровнями (Рисунок 20).

I уровень составили медицинские организации (в том числе и Дом ребенка специализированный) и стационарные учреждения социального обслуживания: детские дома-интернаты, дома-интернаты для престарелых и инвалидов, психоневрологические интернаты и детские дома всех территорий Алтайского края, где непосредственно регистрируется заболеваемость. Данный уровень определяет успешность ЭН за ПИ, так как именно на этом уровне выявляется реальная заболеваемость ВП, ОСО, БМ, определяются свойства



возбудителей, и полученные данные вносятся в статистические отчетные формы. К тому же, госпитальный эпидемиолог отслеживает и анализирует данную информацию по ПИ для организации профилактических и противоэпидемических мероприятий на уровне МО.

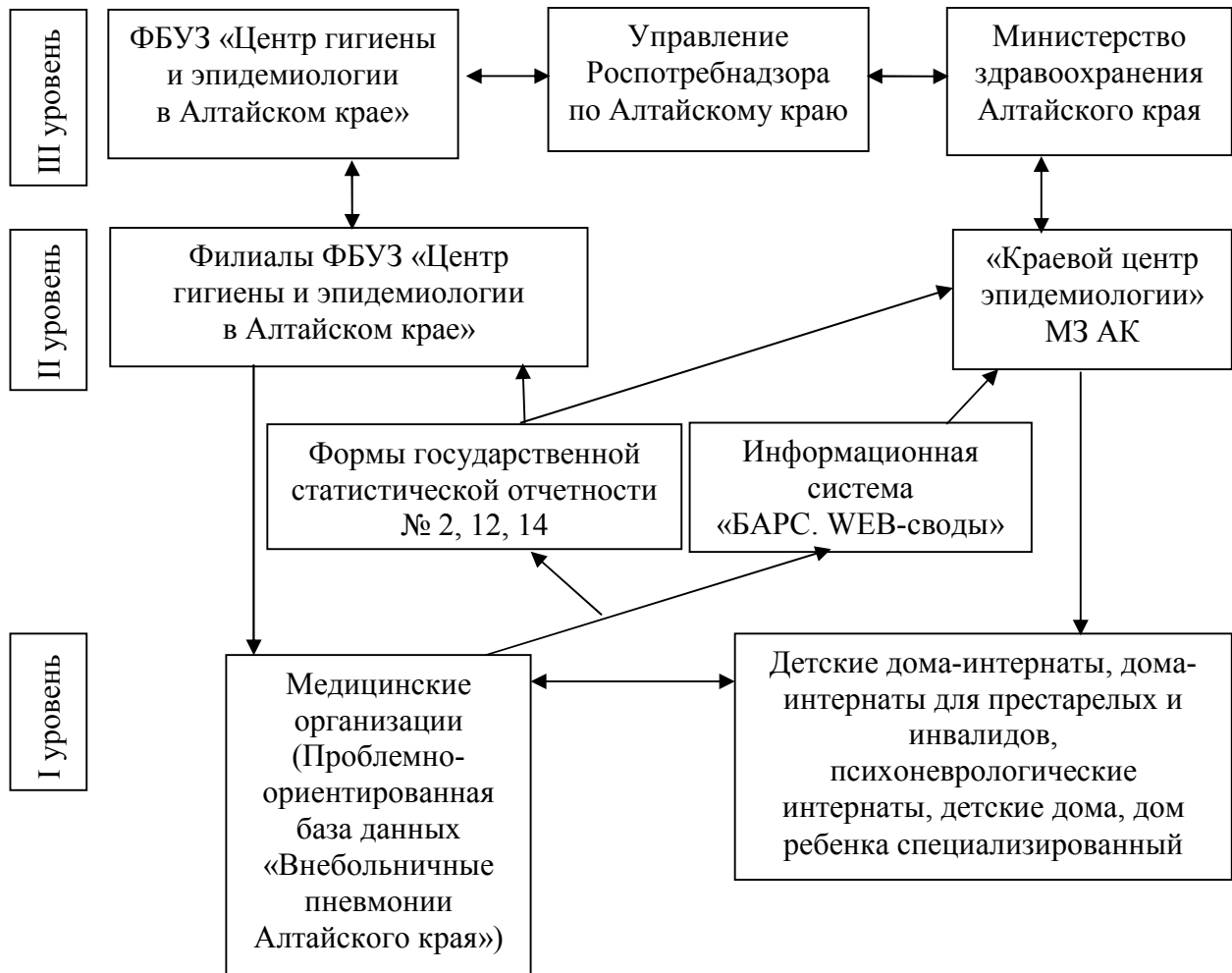


Рисунок 20 – Общая схема сбора и обработки информационных потоков по ПИ

Информация с территорий о заболеваемости при различных нозологических формах ПИ из МО поступает в виде форм государственной статистической отчетности: № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях», а также

посредством программных комплексов, в филиалы ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае» (II уровень), далее – в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае» (III уровень) (в рамках ретроспективного анализа). Также МО еженедельно направляют информацию в Краевой центр эпидемиологии МЗ АК (II уровень). Информационное обеспечение в части клинической составляющей Центра эпидемиологии осуществляется с использованием группы программных средств сбора и обработки данных оперативных мониторингов по количеству заболевших ПИ. Деятельность Центра эпидемиологии обеспечивается работой отделения профилактики инфекционных заболеваний и отделения иммунопрофилактики. После этого собранные данные направляются в МЗ АК (III уровень).

Все информационные потоки локализуются в Управлении Роспотребнадзора по Алтайскому краю (III уровень), где формируется общая отчетность, анализируется информация и осуществляется обратная связь в виде управленческих решений, контроля и надзора за их исполнением, то есть формируется общая система учета и переработки информации. Посредством эпидемиологического анализа заболеваемости при различных нозологических формах ПИ (ВП, БМ, ОСО), можно более полно оценить эффективность ЭН за ПИ.

#### **4.1.2. Проблемно-ориентированная база данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» как элемент информационной подсистемы эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией**

С целью глубокого анализа заболеваемости при различных нозологических формах ПИ нами была разработана и зарегистрирована проблемно-ориентированная база данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» (свидетельство о гос. регистрации базы данных № 2018621430 от 04.09.18 г.)

(Приложение В). Данная база создана и внедрена для проведения эпидемиологического анализа заболеваемости ВП. Она содержит сведения о количестве заболевших данной нозологической формой за неделю и с нарастающим итогом, этиологии и полирезистентных штаммах в отношении АБП и дезинфицирующих средств, выявленных серотипах возбудителя (Таблица 7).

Таблица 7 – Пример дополнений в структуре региональной проблемно-ориентированной базы данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края»

Мониторинг за зарегистрированными внебольничными пневмониями		
Алтайский край		
Внебольничная пневмония с 22.10.2018 по 28.10.2018		
Наименование	№ позиции	Количество/ комментарии
1	2	3
Число случаев внебольничных пневмоний с нарастающим итогом	1	12108
...в т.ч. пневмококковых	2	56
Число зарегистрированных случаев внебольничных пневмоний за прошедшую неделю:	3	284
...в т.ч. пневмококковых	4	3
Число выявленных полирезистентных штаммов <i>S. pneumoniae</i> за неделю:	7	X
...в отношении антибактериальных препаратов	8	0
...в отношении дезинфицирующих средств	9	0
Выявленные серотипы <i>S. pneumoniae</i> с нарастающим итогом	10	-
Выявленные серотипы <i>S. pneumoniae</i> за прошедшую неделю	11	-

Данная база данных используется специалистами МО и для дифференциальной диагностики ВП с пневмониями как ИСМП посредством оценки резистентности к антибактериальным препаратам и ДС.

Схема сбора и обработки информации по ПИ в медицинских организациях представлена на Рисунке 21.

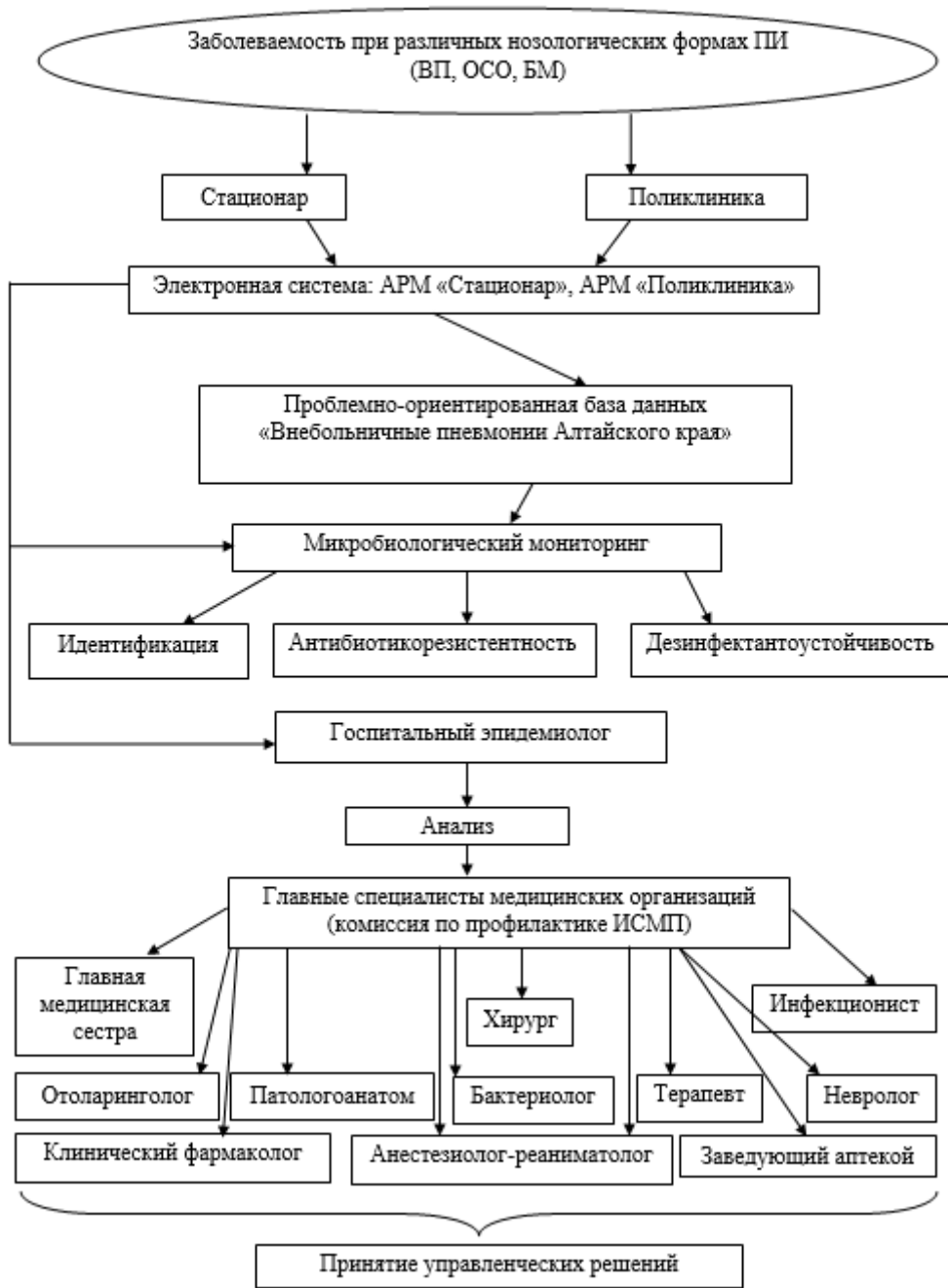


Рисунок 21 – Схема сбора и обработки информации по ПИ в медицинских организациях Алтайского края

На примере базы данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» также разработаны базы данных «Острые средние отиты в Алтайском крае», «Бактериальные менингиты в Алтайском крае». Они обеспечивают сбор данных и их хранение для дальнейшего использования в работе госпитального эпидемиолога, МЗ АК, Управления Роспотребнадзора и Центра гигиены и

эпидемиологии в Алтайском крае для оценки эпидемиологической ситуации в регионе по ПИ и организации профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Представлены базы в виде таблиц с данными, которые создаются еженедельно на каждой территории региона и направляются через информационную систему «БАРС. WEB-свод» МЗ АК в Краевой центр эпидемиологии для проведения оперативного анализа в отношении ПИ, это является одним из элементов общей схемы сбора и обработки информационных потоков по ПИ.

Полученная информация позволяет работнику медицинской службы проводить анализ сложившейся ситуации с учетом применяемых в МО АБП и дезинфицирующих средств, что помогает организовать профилактические и противоэпидемические мероприятия в отношении заболеваемости при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ).

#### **4.1.3. Сбор и обработка информационных потоков по пневмококковой инфекции из стационарных учреждений социального обслуживания**

Исходя из того, что контингенты стационарных учреждений социального обслуживания являются группами риска ПИ, организации имеют в своем составе медицинскую службу, из них обеспечен сбор и обработка информационных потоков по ПИ. В эту группу учреждений вошли: детские дома-интернаты, дома-интернаты для престарелых и инвалидов, психоневрологические интернаты, детские дома, Дом ребенка специализированный.

Схема сбора и обработки информации по ПИ в стационарных учреждениях социального обслуживания в Алтайском крае представлена на Рисунке 22.

В стационарных учреждениях социального обслуживания при возникновении случаев заболеваний различными нозологическими формами ПИ

(ВП, ОСО, БМ) работник медицинской службы направляет больных на обследование в МО, где и осуществляется регистрация заболеваемости ПИ. В МО устанавливается окончательный диагноз, проводится микробиологический мониторинг и осуществляется обратная связь с учреждениями, направившими больного. Полученная информация позволяет работнику стационарного учреждения социального обслуживания, а также эпидемиологу ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае» проводить анализ сложившейся ситуации с учетом применяемых в МО АБП и дезинфицирующих средств, что помогает организовать профилактические и противоэпидемические мероприятия в отношении ПИ.



Рисунок 22 – Схема сбора и обработки информации по ПИ в стационарных учреждениях социального обслуживания в Алтайском крае

Эффективность ЭН за ПИ зависит от согласованности взаимодействий трех уровней организации: санитарно-эпидемиологической, медицинской службы стационарных учреждений социального обслуживания, координации деятельности всех заинтересованных специалистов.

В связи с этим рекомендованные дополнения организации ЭН за ПИ определяют единую систему информационного обеспечения (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Схема рекомендованных дополнений в организации ЭН за ПИ

## 4.2. Микробиологический мониторинг

Согласно МУ 3.1.2.3047-13 «Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями», в МО осуществляется этиологическая расшифровка спорадической заболеваемости ВП в соответствии с действующими нормативными методическими документами. В МР 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии» описан современный алгоритм лабораторной диагностики ВП пневмококковой этиологии

(идентификации возбудителя). Также в данных МР указано, что из эпидемических очагов ПИ биологический материал и/или выделенные культуры пневмококка от больных с тяжелым или атипичным течением следует направлять в региональный научно-методический центр по мониторингу или соответствующие референс-центры, согласно действующим нормативным документам для более углубленного изучения изолятов *S. pneumoniae* (серотипирования и оценки устойчивости к антибиотикам, дезинфицирующим средствам, бактериофагам и пр.). Санитарно-эпидемиологические правила 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний» указывают, что при тяжелых ВП, в первую очередь, необходимо провести бактериологическое исследование на пневмококк и другие бактериальные этиологические агенты с учетом спектра их чувствительности к антибиотикам. Однако этиологическая расшифровка ВП на практике проводится крайне редко.

По результатам проведенного ретроспективного анализа в Алтайском крае доля пневмококковых ВП составила  $0,5 \pm 0,04\%$  от всех случаев ВП бактериальной этиологии (за период 2011-2017 гг. из 30277 случаев бактериальных ВП 165 случаев пневмококковых ВП), что не соответствует данным отечественных и зарубежных исследователей [10, 16, 20, 25].

#### **4.2.1. Распространенность носоглоточного носительства среди привитых и непривитых детей и взрослых в организованных коллективах г. Барнаула**

В 2017 году нами было организовано и проведено исследование по изучению распространенности носоглоточного носительства среди привитых и непривитых детей и взрослых в организованных коллективах г. Барнаула санализом серотипового разнообразия и оценкой антибиотикорезистентности и дезинфектантоустойчивости выделенных штаммов *S. pneumoniae*.



Для определения распространенности носительства пневмококков в 2017 году у 319 человек из 6 организованных коллективов (4 – детских, 2 – взрослых) проведено микробиологическое исследование носоглоточных мазков. Результаты исследования приведены в Таблице 8.

Таблица 8 – Распространенность носительства *S. pneumoniae* среди организованных коллективов г. Барнаула

Организация	Средний возраст (годы, М±m)	Обследовано человек	Выделено <i>S. pneumoniae</i> всего		Выделено среди привитых	Выделено среди непривитых
			Абс.	%±m	%±m	%±m
БДОУ ЦРР – Детский сад №116	4,6±0,1	101	30	29,7±4,5	0±0	34,9±5,1
Детские дома № 1, 4	12,9±0,6	44	13	29,5±6,9	0±0	33,3±7,5
«Дом ребенка специализированный, г. Барнаул»	1,4±0,1	49	16	32,7±6,7	23,9±6,3	66,7±27,2
КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн»	69,7±1,7	60	2	3,3±2,3	-	3,3±2,3
КГБУСО «Центр социальной адаптации для лиц без определенного места жительства»	52,4±1,0	65	9	13,8±4,3	-	13,8±4,3
Всего	-	319	75	21,8±2,3	16,7±4,6	25,3±2,7

Сравнительная оценка распространенности носительства *S. pneumoniae* различных возрастных групп позволила нам определить общий уровень носительства среди организованных коллективов, который в целом составил 21,8±2,3%.

По результатам исследования было выявлено, что средний уровень носительства в детских коллективах был равен  $30,6 \pm 3,3\%$ .

Все показатели уровня носительства среди детских коллективов статистически не отличались ( $p > 0,05$ ).

В Доме ребенка распространенность носительства *S. pneumoniae* составила  $32,7 \pm 6,7\%$ . При этом  $87,7 \pm 4,7\%$  коллектива было привито ПКВ13.

Среди непривитых удельный вес носителей составил  $66,7 \pm 27,2\%$ , среди привитых –  $23,9 \pm 6,3\%$ . Распространенность носительства среди детей ДООУ и детских домов составила  $29,7 \pm 4,5\%$  и  $29,5 \pm 6,9\%$  соответственно. В детских домах были привиты  $11,4 \pm 4,8\%$  детей ПКВ13, доля носительства среди непривитых составила  $33,3 \pm 7,5\%$ , среди привитых носительство не выявлено.

В ДООУ были привиты  $14,9 \pm 3,5\%$  ПКВ13. Носительство среди привитых не выявлено, среди непривитых носоглоточное носительство составило  $34,9 \pm 5,1\%$ . Уровень носительства среди привитых и непривитых детей организованных коллективов был статистически различен ( $p < 0,05$ ).

Средний уровень носительства среди коллективов взрослого населения был  $8,5 \pm 3,8\%$ . Носительство пневмококка в Центре социальной адаптации составило  $13,8 \pm 4,3\%$ , что выше уровня носительства среди пациентов Госпиталя ветеранов войн в 4,2 раза ( $3,3 \pm 2,3\%$ ,  $p < 0,05$ ). В данных коллективах привитых людей не было. Распространенность носительства в организованных коллективах для взрослого населения статистически была ниже групп детских коллективов ( $p < 0,05$ ).

По результатам исследования, проведенного в г. Москве в 2014-2015 гг., частота носоглоточного носительства *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет, посещающих детский сад – 24%, у воспитанников детского дома – 26%, что сопоставимо с результатами нашего исследования [98].

Согласно результатам нашего исследования, общий уровень носительства *S. pneumoniae* среди различных групп взрослого населения  $8,5 \pm 3,8\%$ . Полученные результаты сопоставимы с результатами других исследований, проведенных на территории РФ [57, 98]. Однако носительство среди социально

неадаптированного контингента ( $13,8\pm 4,3\%$ ) имело близкое значение с аналогичным показателем среди курсантов внутренних дел МВД г. Пермь (16%), которые относятся к группе риска [57].

#### 4.2.2. Результаты серотипирования *S. pneumoniae*

При исследовании носоглоточного носительства было выделено 75 штаммов *S. pneumoniae*. Серотип был определен в 60 случаях (80%). Часть штаммов не удалось сохранить для типирования по причине отсутствия надлежащих условий хранения и транспортировки изолятов. В связи с небольшой выборкой при анализе серотипного распределения пневмококков возрастной состав групп не учитывали. Результаты серотипирования представлены на Рисунке 24.

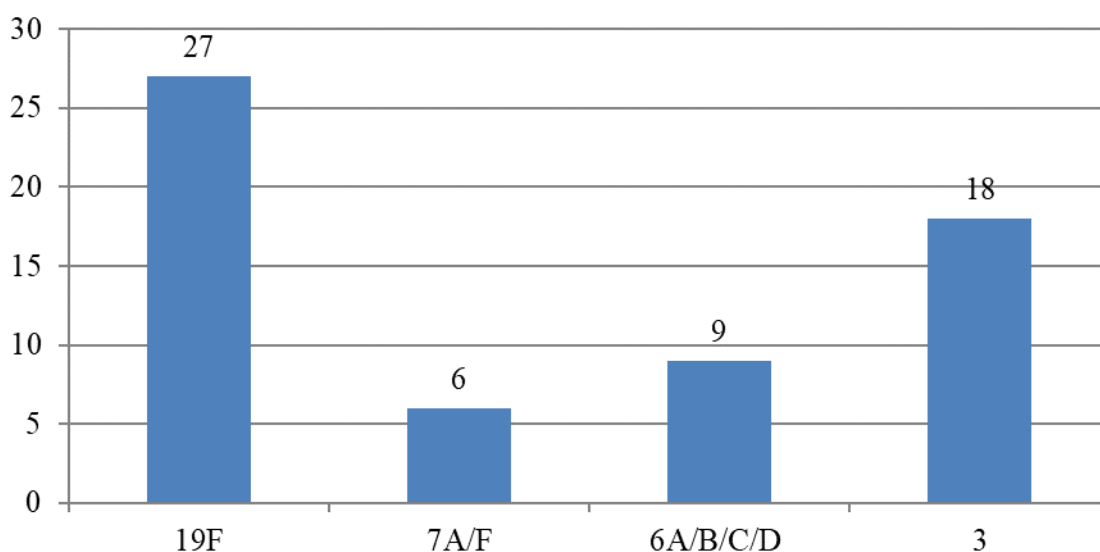


Рисунок 24 – Структура носоглоточного носительства различных серотипов *S. pneumoniae* в обследованных группах (в абсолютных цифрах)

Среди выявленных серотипов наибольшая доля пришлась на 3 и 19F серотипы, которая суммарно составила  $75\pm 5,6\%$ . Наиболее часто выявлялся вариант 19F, доля данного серотипа в общем спектре –  $45\pm 6,4\%$ . Серогруппы 6A/B/C/D и 7A/F составили  $15\pm 4,6\%$  и  $10\pm 3,9\%$  соответственно. Серотип 19F,

определяющий наибольшую долю выделенных штаммов пневмококка в г. Барнауле, описан в литературе как серотип, несущий маркеры устойчивости к антибактериальным препаратам [105].

При анализе выделенного серопейзажа пневмококков выявлено, что серотипы, не вошедшие в спектр ПКВ13, встречались среди детей Дома ребенка специализированного: 7А – 5 штаммов, 6С и 6D – 4 и 2 штамма соответственно (Таблица 9).

Таблица 9 – Распространенность серотипов *S. pneumoniae* среди организованных коллективов г. Барнаула

Организация	Обследовано человек	Из них привиты (кол-во, %±m)	Серотипированно штаммов <i>S. pneumoniae</i>	В том числе (абс.)							
				Абс.	19F	7A	7F	6A	6B	6C	6D
БДОУ ЦРР – Детский сад №116	101	15 14,9±3,5	28	11	0	1	2	1	0	0	13
Детские дома № 1, 4	44	5 11,4±4,8	10	7	0	0	0	0	0	0	3
«Дом ребенка специализированный, г. Барнаул»	49	43 87,7±4,7	12	1	5	0	0	0	4	2	0
КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн»	60	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
КГБУСО «Центр социальной адаптации для лиц без определенного места жительства»	65	0	8	6	0	0	0	0	0	0	2
Всего	319	-	60	27	5	1	2	1	4	2	18

Причем невакцинальные серотипы пневмококка отмечены среди привитых детей, что определило долю их носительства (Таблица 10).

Таблица 10 – Распространенность серотипов *S. pneumoniae* среди привитых и непривитых людей в организованных коллективах

Группы	Выделенные серотипы							
	19F	7A	7F	6A	6B	6C	6D	3
Привитые	0	5	0	0	0	4	2	0
Непривитые	27	0	1	2	1	0	0	18

Вакцинальные серотипы выявлены среди непривитого контингента.

Проведенное исследование позволило выявить серотипы *S. pneumoniae*, встречающиеся в крае, и определить вид вакцины, максимально перекрывающей выделенный серопейзаж. Серотипы пневмококка, входящие в состав ПКВ, на 25% – для ПКВ7, на 37,5% – для ПКВ10 и 62,5% – для ПКВ13 перекрывали этот спектр. Полисахаридная 23-валентная пневмококковая вакцина (ППВ23) охватила 50% выявленных штаммов.

В 2010-2016 гг. в г. Москве изучались носоглоточные изоляты пневмококков от детей, получавших стационарную или амбулаторную помощь в НМИЦ здоровья детей. Серотипы 19F, 23F, 6B, 14, 6A и 3 составили 63,2%. Серотиповой пейзаж неинвазивных пневмококков, включая носоглоточные изоляты, в других регионах России имел похожий состав. ПКВ13 охватывала 74% серотипов среди детей до 5 лет. В данном исследовании было отмечено, что наряду с распространенными серотипами 6A и 6B в циркуляции присутствовали невакцинные серотипы 6C и 6D [22].

В нашем исследовании серотипы 14, 23F не выявлены. Однако определены невакцинальные серотипы 6C и 6D. Также выявлен серотип 7A, который не описан в предыдущем исследовании. Данный серотип не был отмечен и среди непривитого взрослого населения г. Перми в 2012-2013 гг. [20], что может свидетельствовать об изменении структуры серотипов.

#### **4.2.3. Результаты оценки чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам и дезинфицирующим средствам**

Все выделенные носоглоточные штаммы *S. pneumoniae* подверглись оценке чувствительности к антибиотикам и ДС. Результаты чувствительности штаммов к антимикробным препаратам представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Чувствительность штаммов *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (% ± m)

Антибактериальный препарат	Выявленные штаммы (n=75)		
	Чувствительные, % ± m	Умеренно резистентные, % ± m	Резистентные, % ± m
Ампициллин	88,1±3,7	1,7±1,5	10,2±3,5
Цефотаксим	89,8±3,5	0±0	10,2±3,5
Имипенем	94,9±2,5	1,7±1,5	3,4±2,1
Клиндамицин	44,1±5,7	3,4±2,1	52,5±5,8
Эритромицин	27,1±5,8	8,5±3,2	64,4±5,5
Тетрациклин	54,2±5,6	3,4±2,1	42,4±5,7
Моксифлоксацин	93,2±2,9	0±0	6,8±2,9
Ванкомицин	100±0	0±0	0±0

Среди 75 изолятов *S. pneumoniae* было выявлено 11,9% нечувствительных (умеренно-резистентных и резистентных) штаммов *S. pneumoniae* к ампициллину, к цефотаксиму – 10,2%, к имипенему – 5,1%, к клиндамицину – 55,9%, к эритромицину – 72,9%, к тетрациклину – 45,8%, к моксифлоксацину – 6,8%. Из них полирезистентных было 45,7±5,8%.

В нашем исследовании на долю резистентных к эритромицину штаммов *S. pneumoniae* пришлось 72,9%, что соответствует данным по РФ [23, 90, 109, 180]. Уровень чувствительности к клиндамицину составил 79,2%, что также коррелирует с данными по РФ [31].

Уровень резистентности пневмококка к клиндамицину (линкозамидам) и эритромицину (макролидам) был равным 55,9% и 72,9% соответственно, что выше уровня резистентности по РФ.

Данные показатели совпадают с результатами исследований, проводимых в РФ [98].

Выделенные штаммы пневмококка также подверглись определению чувствительности к ДС (Таблица 12).

Для определения чувствительности были взяты ДС, которыми проводили текущую дезинфекцию поверхностей в исследуемых организациях. По результатам исследования, нечувствительных штаммов к ЧАС и кислородсодержащим ДС не выявлено. К хлорсодержащим ДС чувствительность была снижена и составила 65,3%.

Таблица 12 – Чувствительность штаммов *S. pneumoniae* к дезинфектантам (n=75), (в %)

Дезинфицирующие средства	Чувствительные штаммы (полное, неполное, суббактерицидное действие), (% ± m)	Устойчивые штаммы (% ± m)
ЧАС	100±0	0±0
Кислородсодержащие	100±0	0±0
Хлорсодержащие	65,3±5,5	34,7±5,5

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация по ПИ по результатам ретроспективного анализа (низкий процент идентификации пневмококковых ВП по результатам отчетной формы – 0,5±0,04% от всех случаев ВП бактериальной этиологии, несоответствующий литературным данным; доля *S. pneumoniae* в этиологической структуре ОСО по результатам отдельных исследований – 39,7±6,2%, в структуре БМ – 44,2±7,6%; снижение чувствительности пневмококка к антибиотикам и дезинфектантам) и социально-экономическая значимость распространения ВП в настоящее время явились основанием для оптимизации информационной подсистемы ЭН за ВП как одной из ведущих нозологий в общей структуре заболеваемости, госпитализации и смертности населения [20, 49] в части оптимизации микробиологического мониторинга, а именно – чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам и дезинфектантам, так как эти данные не регистрируются в формах официальной статистической отчетности, но позволяют более полно провести эпидемиологический анализ заболеваемости ПИ и разработать адекватные профилактические и противоэпидемические мероприятия.

### **4.3. Оценка эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции**

В рамках нашего исследования была проведена оценка эффективности вакцинопрофилактики против ПИ поливалентными конъюгированными вакцинами, применяемыми вне Календаря профилактических прививок в рамках пилотных проектов.

#### **4.3.1. Оценка эффективности вакцинации детей до 5 лет г. Барнаула**

Для оценки эффективности применения ПКВ10 в когортном исследовании ретроспективно были отобраны 312 детей до 5 лет г. Барнаула, вакцинированных и невакцинированных данным ИЛП. Анализ проводился в отношении числа всех эпизодов случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов, а также в отношении назначений курсов антибиотикотерапии для лечения данных нозологий за период наблюдения.

По результатам исследования выявлено, что на практике средний возраст начала вакцинации составил  $16,6 \pm 7,5$  мес., что отличается от рекомендованного инструкцией к ИЛП и Национальным календарем профилактических прививок России возраста.

Доля детей, вакцинированных по схеме 2+0, составила  $90,4 \pm 2,4\%$ , по схеме 2+1 –  $9,6 \pm 2,4\%$ . Распределение привитых детей по возрасту в зависимости от схемы вакцинации представлено в Таблице 13.



Таблица 13 – Структура привитых детей по возрасту и схемам вакцинации (в %)

Возраст	Получили 3 дозы (%±m)	Получили 2 дозы (%±m)
6-11 месяцев	1,3±0,9	17,9±3,1
12-23 месяцев	6,4±2,0	40,4±3,9
от 24 месяцев до 5 лет	1,9±1,1	32,1±3,7
Всего	9,6±2,4	90,4±2,4

Каждая группа состояла из 156 детей. Для оценки эффективности вакцинации каждая группа была поделена по частоте заболеваний: болели 0-4 раза в год и болели 5 и более раз в год (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительная оценка эффективности вакцинации среди привитых и не привитых детей до 5 лет пневмококковой ПКВ10 детей в отношении заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов

Группа наблюдения	Дети		Всего
	Болели 5 и более раз в год	Болели 4 и менее раз в год	
Непривитые (n=156)	106	50	156
Привитые ПКВ10 (n=156)	65	91	156
Итого	171	141	312

По оценке результатов частота возникновения новых случаев заболеваний в группе непривитых детей составила 68,0%, в группе привитых – 41,7%. Атрибутивный риск (AR) при отсутствии вакцинации был равен 26,3% (Таблица 15).

Индекс эффективности вакцинации в отношении заболеваемости органов дыхания и ЛОР-органов составил 1,6, что свидетельствовало о профилактической эффективности данного мероприятия. Этиологическая доля (EF) составила 38,8%.

Таблица 15 – Характеристика критериев эффективности вакцинации против ПИ

Показатель	Значение	95% доверительные интервалы
Инцидентность в группе непривитых ( $I_{F+}$ )	68,0%	60,3-74,8%
Инцидентность в группе привитых ( $I_{F-}$ )	41,7%	34,2-49,5%
Атрибутивный риск (AR)	26,3%	15,6-36,9%
Индекс эффективности	1,6	1,3-2,0
Этиологическая доля (EF)	38,8%	24,0-50,5%

При оценке распределения частоты эпизодов случаев исследуемых заболеваний, приходившихся на каждого ребенка, удельный вес детей в первом квартиле составил  $32,1 \pm 3,7\%$  в группе непривитых и  $58,3 \pm 3,9\%$  в группе привитых, в четвертом квартиле –  $1,9 \pm 1,1\%$  и  $0 \pm 0\%$  соответственно (Таблица 16).

Таблица 16 – Удельный вес привитых и непривитых детей в зависимости от количества эпизодов случаев исследуемых нозологий (в %)

Квартили	Непривитые дети (% $\pm$ m)	Привитые дети (% $\pm$ m)
1 (0-4 эпизода)	$32,1 \pm 3,7$	$58,3 \pm 3,9$
2 (5-9 эпизодов)	$48,7 \pm 4,0$	$35,3 \pm 3,8$
3 (10-14 эпизодов)	$17,3 \pm 3,0$	$6,4 \pm 2,0$
4 (15 и более)	$1,9 \pm 1,1$	$0 \pm 0$

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о большей асимметрии частоты эпизодов исследуемых заболеваний среди привитых детей, о значительно большем удельном весе детей с низкой частотой заболеваний среди привитых ( $p < 0,05$ ) по сравнению с непривитыми (Рисунок 25).

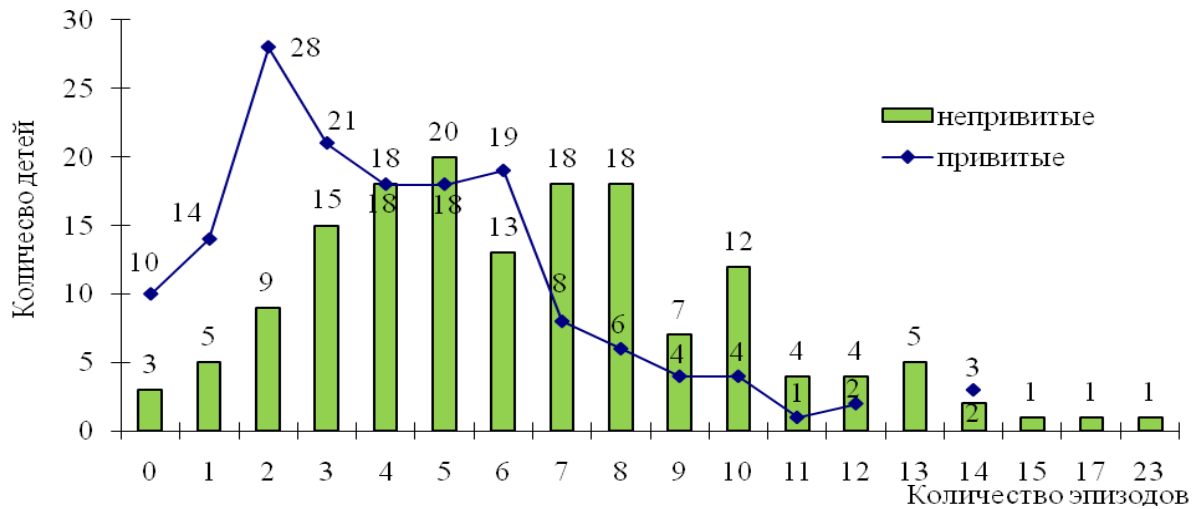


Рисунок 25 – Распределение привитых и непривитых детей в зависимости от количества эпизодов случаев исследуемых нозологий у каждого ребенка (в абсолютных цифрах)

Частота назначений курсов антибиотиков для лечения исследуемых нозологий представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Удельный вес привитых и непривитых детей в зависимости от количества назначенных курсов антибактериальных препаратов для лечения исследуемых нозологий (в %)

Квартили	Непривитые дети (%±m)	Привитые дети (%±m)
1 (0-1 курс)	78,2±3,3	94,2±1,9
2 (2-3 курса)	17,3±3,0	5,1±1,8
3 (4-5 курса)	3,2±1,4	0,6±0,1
4 (6 и более курсов)	1,3±0,9	0±0

Удельный вес непривитых детей с наименьшим числом назначений курсов антибиотиков в первом квартиле был равным 78,2±3,3%, привитых детей – 94,2±1,9%. В четвертом квартиле удельный вес непривитых и привитых детей с наибольшим назначением курсов антибактериальной терапии составил 1,3±0,9% и 0±0% соответственно. Таким образом, вакцинированным детям реже назначали антибиотикотерапию (Рисунок 26).

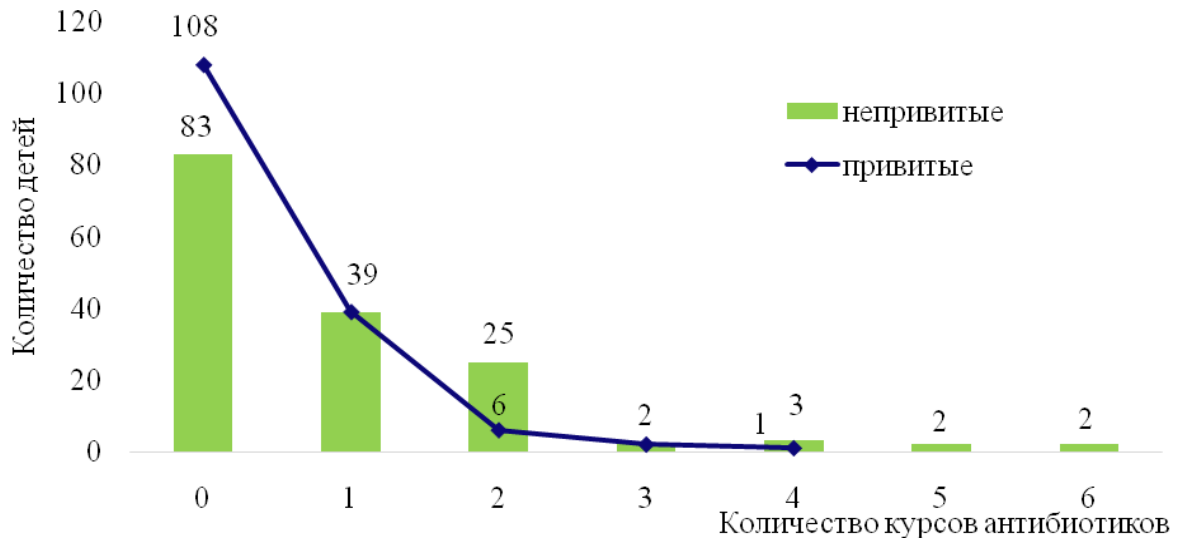


Рисунок 26 – Распределение привитых и непривитых детей в зависимости от количества назначенных курсов антибактериальных препаратов для лечения исследуемых нозологий (в абсолютных цифрах)

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о большей асимметрии частоты назначений антибиотиков для лечения исследуемых заболеваний среди привитых детей, о значительно большем удельном весе детей с низкой частотой назначений курсов антибактериальных препаратов среди привитых ( $p < 0,05$ ) по сравнению с непривитыми. Следовательно, привитым детям реже назначали антибактериальную терапию, чем невакцинированным.

При расчете показателя, эффективность вакцинации данной выборки в отношении сокращения назначений курсов антибактериальных препаратов составила 52,7% (95% ДИ: 43,7-61,6).

Таким образом, определена профилактическая эффективность ПКВ при вакцинации детей до 5 лет: индекс эффективности вакцинации составил 1,6, сокращение назначений курсов антибиотиков – 52,7%.

#### **4.3.2. Оценка эффективности вакцинации в закрытом детском коллективе г. Барнаула**

Для оценки эффективности иммунопрофилактики ПКВ13 была изучена и проанализирована общая структура заболеваемости детей, воспитывающихся в Доме ребенка г. Барнаула.

В период с 2009 по 2011 гг., который предшествовал вакцинации против ПИ, I ранговое место занимали болезни органов дыхания (X класс), удельный вес которых составил  $385,3 \pm 1,4$  на 100 человек. Также установлено, что дети Дома ребенка имели высокий уровень общей заболеваемости, так как регистрировались не только болезни органов дыхания, но и болезни нервной системы (VI класс) с резидуальной энцефалопатией (G 93.4) и врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (XVII класс), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (IV класс), болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (III класс), которые в основном представлены железодефицитной анемией (D 50) (Рисунок 27).

Высокий уровень общей заболеваемости у детей Дома ребенка предопределял III-IV группы здоровья воспитанников, что подтверждалось данными в первичной медицинской документации. Следовательно, в стратегию профилактики необходимо было включить мероприятия, позволяющие эффективно скорректировать данную ситуацию и улучшить состояние здоровья детей, воспитывающихся в закрытом детском коллективе.



Рисунок 27 – Общая заболеваемость по МКБ-10 в 2009-2011 гг., предшествующая иммунизации против ПИ (показатель на 100 человек)

В течение 2012 года охват иммунизацией ПКВ13 составил 100% детей. В период катamnестического наблюдения в 2012-2014 гг. (на фоне иммунопрофилактики) болезни органов дыхания заняли VI ранговое место. Удельный вес X класса болезней на фоне иммунопрофилактики составил  $66,4 \pm 3,8$  на 100 человек, что достоверно ниже удельного веса периода, предшествующего вакцинации, в 5,8 раза ( $385,3 \pm 11,4$  на 100 человек,  $p < 0,05$ ). К тому же в данном коллективе в 2017 году, по результатам собственных исследований, уровень носительства ПИ среди непривитых детей составил  $66,7 \pm 27,2\%$  и был статистически выше уровня привитых –  $23,9 \pm 6,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Следовательно, данные результаты показали положительный эффект иммунопрофилактики против ПИ (Рисунок 28).



Рисунок 28 – Общая заболеваемость по МКБ-10 в 2012-2014 гг. после иммунизации против ПИ (показатель на 100 человек)

Поскольку эффективность вакцинации в данном коллективе оценивалась по уровню болезней органов дыхания, то дополнительно было проанализировано количество эпизодов случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) (Рисунок 29). При анализе частоты встречаемости ОРЗ в детском коллективе выявлено, что до иммунизации в 2011 году в среднем на месяц приходилось  $13,7 \pm 0,8$  эпизодов случаев ОРЗ. На фоне иммунопрофилактики в 2012 году частота встречаемости составила  $4,4 \pm 0,6$  случая в месяц, что ниже в 3,1 раза показателя предыдущего года ( $p < 0,05$ ). Полученные данные также характеризовали положительный эффект иммунизации против ПИ в организованном коллективе.

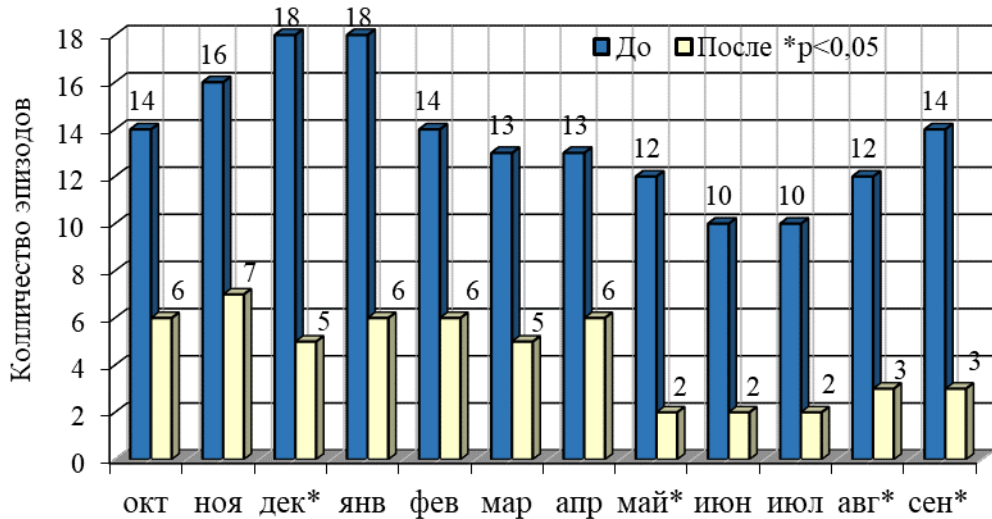


Рисунок 29 – Эпизоды острых респираторных заболеваний в течение года (до вакцинации – 2011 г. и после вакцинации – 2012 г., в абсолютных цифрах)

При анализе средней продолжительности острых респираторных заболеваний оказалось, что в 2011 году (до вакцинации) случай ОРЗ в среднем длился  $6,8 \pm 0,3$  дня. На фоне вакцинации (в 2012 году) этот показатель стал равным  $4,1 \pm 0,1$  дня, несмотря на то, что в учреждение поступали дети, ранее не привитые. Продолжительность заболевания снизилась на 39,5% ( $p < 0,05$ ), что также характеризует эффективность иммунопрофилактики (Рисунок 30).

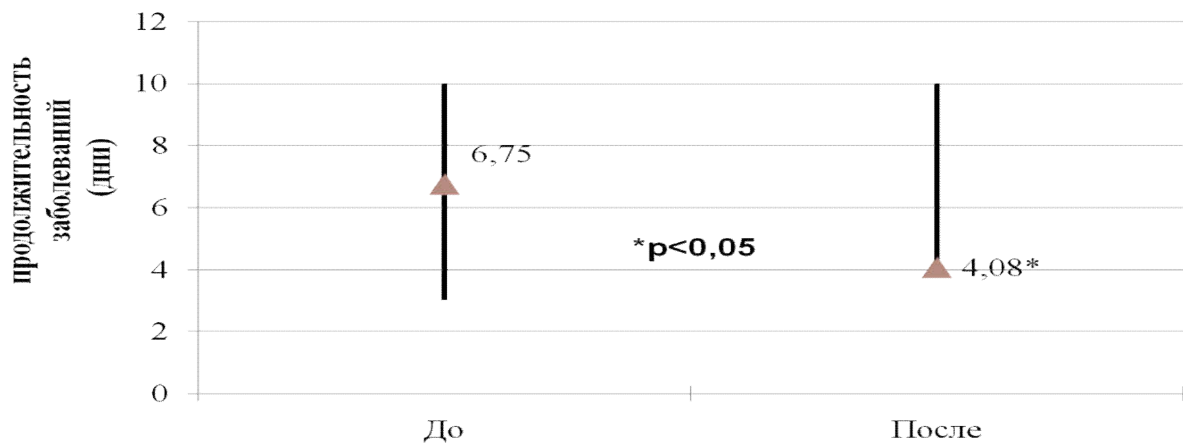


Рисунок 30 – Средняя продолжительность острых респираторных заболеваний в течение года (до вакцинации – 2011 г. и после вакцинации – 2012 г., в абсолютных цифрах)

Таким образом, в результате выполненных исследований установлено, что носительство *S. pneumoniae* преобладало в детских закрытых и полузакрытых



коллективах. Среди привитых детей оно было статистически ниже, чем среди непривитых ( $p < 0,05$ ). Установлено широкое распространение носительства *S. pneumoniae* вакцинальных серотипов 3, 6А, 6В, 7F и 19F в организованных коллективах разных возрастных групп среди непривитого населения и циркуляция серотипов 7А, 6С, 6Д, не входящих в вакцину, среди привитого контингента.

Определен серопейзаж *S. pneumoniae* в Алтайском крае, в котором выявлено 4 серотипа/групп, наиболее часто из которых встречались серотипы 3 и 19F –  $75 \pm 5,6\%$ . Наибольший охват циркулирующих штаммов пневмококка обеспечила ПКВ13 –  $62,5\%$ .

Индекс эффективности вакцинации ПКВ10 в отношении сокращения эпизодов случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов среди детей до 5 лет г. Барнаула был равен 1,6, сокращения назначений курсов антибактериальных препаратов для лечения данных заболеваний составил  $52,7\%$ .

Удельный вес X класса болезней в закрытом детском коллективе на фоне иммунопрофилактики ПКВ13 снизился в 5,8 раза ( $p < 0,05$ ), частота встречаемости случаев ОРЗ сократилась в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ), продолжительность заболевания снизилась на  $39,5\%$  ( $p < 0,05$ ).

При оценке антибиотикорезистентности и дезинфектантоустойчивости ПИ выявлена значительная доля пневмококков, устойчивых к линкозамидам (клиндамицину) –  $55,9\%$ , макролидам (эритромицину) –  $72,9\%$  и тетрациклинам –  $45,8\%$ . В отношении чувствительности ПИ к дезинфектантам выявлено снижение чувствительности к хлорсодержащим ДС на  $34,7\%$ .

Данные результаты определили необходимость оптимизации информационной подсистемы ЭН за ПИ, выразившиеся в:

– объединении информационных потоков ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае», Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю, Министерства здравоохранения Алтайского края, стационарных учреждений социального обслуживания в Алтайском крае в единую систему;

- осуществлении эпидемиологического мониторинга ПИ с учетом заболеваемости при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ);
- разработке и внедрении проблемно-ориентированной базы данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» для проведения эпидемиологического анализа заболеваемости при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ), содержащей сведения о количестве заболевших данными нозологическими формами, этиологии и полирезистентных штаммах в отношении АБП и дезинфицирующих средств, выявленных серотипах возбудителя.
- дополнении отчетных форм МО результатами микробиологического мониторинга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*S. pneumoniae* является распространенной причиной заболеваемости и смертности среди детей и взрослых во всем мире, что характеризует ПИ как одну из важнейших медико-социальных проблем. Этиологическая доля ПИ при инвазивных и неинвазивных ее клинических формах варьируется в широких пределах, достигая более 20% при БМ, 60% при ОСО и до 90% у детей при ВП [13, 105, 119]. ВП относят к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям органов дыхания, которые встречаются у людей вне зависимости от возраста и могут вызвать тяжелые осложнения [7, 24, 48, 148]. Пневмококковые менингиты отличаются тяжестью и осложнением течения болезни чаще, чем менингиты другой этиологии, что приводит к увеличению показателей инвалидизации и летальности [18, 36, 124]. На долю пневмококковых средних отитов приходится 28-55% от общего числа всех случаев, частота встречаемости осложнений после перенесенного ОСО – 30,8 на 10 тыс. человек [18, 61, 126, 138]. По данным зарубежных авторов, наиболее часто АБП назначают детям с ОСО, что способствует формированию антибиотикорезистентности [61, 126, 172].

В литературных источниках отмечается зависимость между носительством пневмококка и заболеваемостью рентгенологически подтвержденной пневмонией и острым средним отитом [20, 88, 111, 174]. Для здоровых носителей, особенно детей, носоглоточная колонизация пневмококком считается предпосылкой к развитию той или иной формы ПИ. Отдельные исследования доказывают, что рост уровня носительства ПИ опережает рост заболеваемости ВП на 1 месяц, что определяет значимость носительства в формировании заболеваемости ВП [20, 49].

В России отсутствуют точные статистические данные о частоте встречаемости ПИ, имеется регистрация лишь отдельных нозологических форм (внебольничные пневмонии, отиты, менингиты), которые нередко обусловлены пневмококками. В большинстве своем они остаются этиологически не

идентифицированными. О распространенности *S. pneumoniae* говорят только отдельные исследования [9, 21, 49, 105].

Вместе с тем внедрение иммунопрофилактики ПИ имеет существенное значение в управлении эпидемическим процессом при данной инфекции, обеспечивает снижение заболеваемости и неблагоприятных исходов.

На современном этапе интенсивная информатизация отрасли здравоохранения, связанная с внедрением новых технологий сбора и обработки информации, определила необходимость оптимизации системы ЭН за ПИ в части использования современных проблемно-ориентированных баз данных для повышения эффективности лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий.

Целью нашего исследования явилось научное обоснование оптимизации информационной подсистемы ЭН за ПИ на основе сравнительной оценки эпидемиологических проявлений различных ее нозологических форм (ВП, ОСО, БМ), распространенности носительства, серотипового пейзажа *S. pneumoniae* среди привитых и непривитых групп населения и микробиологических свойств возбудителя.

Исследование было комплексным, носило многолетний характер, основывалось на учетно-отчетной документации по заболеваемости, первичной медицинской документации, данных лабораторных исследований, информационно-аналитической базе данных и выполнено с использованием: эпидемиологического (описательно-оценочный, аналитический), микробиологического, молекулярно-биологического и статистического методов.

Ретроспективный анализ заболеваемости нозологическими формами, схожими по клиническим проявлениям с ПИ в Алтайском крае за период с 2011 по 2017 года (ВП, ОСО, БМ), свидетельствовал о наличии идентичных эпидемиологических проявлений.

Динамика показателей заболеваемости ВП в крае имела выраженную тенденцию к росту со среднегодовым темпом прироста 50,9%. Среднегодовое значение показателя заболеваемости по краю было равным  $377,0 \pm 1,5^{0/0000}$  и не

имело статистически значимых различий с аналогичным значением по РФ –  $367,7 \pm 0,2^0/0000$  ( $p > 0,05$ ). Пик заболеваемости ВП пришелся на 2014 г. и составил  $604,0 \pm 5,01^0/0000$ . В дальнейшем периоде 2015-2017 гг. среднемноголетний показатель заболеваемости ВП в АК сохранял высокий уровень  $495,5 \pm 4,5^0/0000$  и превышал таковой по РФ ( $p < 0,05$ ), что связано с улучшением качества регистрации данной нозологии в регионе за изучаемый период в 4,7 раза, пневмококковых ВП в 19,3 раза.

По результатам исследований, проведенных в г. Перми (С.О. Голоднова, 2016), многолетняя динамика заболеваемости ВП в период 2011-2014 гг. также характеризовалась выраженной тенденцией заболеваемости к росту с пиком в 2014 году –  $453,8^0/0000$  [20]. Однако в нашем исследовании аналогичный показатель был выше –  $604,0 \pm 5,01^0/0000$ .

Внутригодовая динамика заболеваемости ВП среди населения АК характеризовалась осенне-зимне-весенней сезонностью с пиком заболеваемости в октябре-декабре –  $29,6 \pm 0,5\%$  (коэффициент сезонности был равен 68,7%).

По мнению отечественных авторов, внутригодовая динамика также характеризовалась осенне-зимне-весенней сезонностью [20, 21, 49, 103].

Основную долю в структуре заболеваемости ВП составили взрослые (среднемноголетний показатель –  $70,7 \pm 0,2\%$ ). Согласно исследованиям Ю.В. Деминой, С.О. Голодновой, полученные данные сопоставимы с результатами по РФ [20, 21].

Средний многолетний показатель заболеваемости ВП детей в регионе составил  $614,9 \pm 4,7^0/0000$ , что в 2,5 раза выше средней заболеваемости подростков –  $242,5 \pm 7,2^0/0000$ , и в 1,9 раза выше аналогичного показателя среди взрослого населения –  $331,7 \pm 1,6^0/0000$  ( $p < 0,05$ ). Показатель среднемноголетней заболеваемости детей превысил таковой среди всего населения в крае в 1,6 раза, подростков и взрослых – был в 1,6 и 1,1 раза соответственно ниже ( $p < 0,05$ ). Данные результаты схожи с результатами по РФ [20, 21, 49].

В период 2014-2017 гг., на фоне проведения вакцинации против ПИ в рамках Национального календаря профилактических прививок России, в АК

среди детей и подростков прослеживалось снижение заболеваемости ВП на 31,3% и 51,1% соответственно. Заболеваемость среди взрослого населения была стабильна.

В РФ динамика заболеваемости ВП среди детей существенно варьировала. Так, в ряде регионов выраженный рост в 2011-2013/2014 гг. сменился последующим резким снижением в 2014/2015-2017 гг. (Забайкальский край, Ненецкий АО, Республика Тыва, Костромская область и др.). В других регионах наблюдался рост заболеваемости ВП среди детей в возрасте до 2 лет на протяжении 2011-2017 гг. (Новгородская область, Республика Калмыкия, Псковская область, Приморский край и др.) [73].

По данным проспективного когортного исследования в рамках программы RAPIRUS (2012-2013 гг.), в котором изучалась этиология ВП, ОСО у детей в возрасте до 5 лет в городе Барнауле [80], доля пневмококковых ВП составила  $24,6 \pm 4,9\%$ . По данным официальной статистической отчетности, данный показатель в 2017 году был  $2,8 \pm 0,4\%$ , несмотря на увеличение регистрации пневмококковых ВП за изучаемый период в 19,3 раза. Это связано с низким уровнем лабораторной диагностики ВП в Алтайском крае. В РФ ВП установленной этиологии составили всего 29% [105].

Заболеваемость ОСО имела стабильно высокие показатели (темпы прироста – 0,5%), среднесуточное значение которых составило  $792,8 \pm 2,2^{0/0000}$ , что ниже аналогичного показателя по РФ ( $875,5 \pm 0,3^{0/0000}$ ,  $p < 0,05$ ). Пик заболеваемости ОСО пришелся на 2014 год и составил  $885,6 \pm 6,1^{0/0000}$ . С 2015 по 2017 года показатели оставались на высоком уровне –  $779,2 \pm 5,7^{0/0000}$ .

Выявлена прямая умеренная связь ( $r=0,56$ ) между показателями заболеваемости внебольничными пневмониями и острыми средними отитами в многолетней динамике, зависимость признаков статистически значима ( $p < 0,05$ ).

Внутригодовая динамика заболеваемости ОСО в АК также, как и ВП, характеризовалась осенне-зимне-весенней сезонностью с пиком заболеваемости в октябре-декабре –  $28,9 \pm 0,3\%$  (коэффициент сезонности был равен 73,3%).

В РФ внутригодовая динамика заболеваемости ОСО распределена

равномерно. Однако у детей в раннем возрасте наблюдается осенне-зимняя сезонность [30, 105].

Основную долю в структуре заболеваемости ОСО составило взрослое население (среднемноголетний показатель –  $50,5 \pm 0,1\%$ ).

Среднемноголетний показатель заболеваемости среди детей в регионе был равен  $2088,2 \pm 8,5^0/0000$ , что в 1,5 раза выше такового среди подростков –  $1433,6 \pm 17,4^0/0000$  ( $p < 0,05$ ), и в 4,2 раза среди взрослого населения –  $498,5 \pm 1,9^0/0000$  ( $p < 0,05$ ). Показатель средней многолетней заболеваемости детей достоверно превысил аналогичный среди всего населения в 2,6 раза, подростков – в 1,8 раза, взрослых – ниже в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

За период 2014-2017 гг. заболеваемость среди детей, подростков и взрослых снизилась на 11,4%, 21,9% и 19,8% соответственно.

В РФ заболеваемость ОСО детей по среднемноголетним данным за 2010-2014 гг. составляла  $3001,2^0/0000$  и к 2017 г. снизилась до  $2702,2^0/0000$  [73].

Удельный вес *S. pneumoniae* в этиологической структуре ОСО в рамках программы RAPIRUS составил  $39,7 \pm 6,2\%$  (23 образца из 58 положительных).

Динамика заболеваемости БМ имела выраженную тенденцию к снижению со среднегодовым темпом убыли – 11,7%. Среднее значение многолетнего показателя заболеваемости было  $1,9 \pm 0,1^0/0000$ .

В РФ среднемноголетний показатель заболеваемости ГБМ за период 2010-2012 гг. составил  $2,2^0/0000$ , ПМ –  $0,18^0/0000$ . Динамика заболеваемости ПМ была стабильна [36].

Внутригодовая динамика заболеваемости БМ характеризовалась 2 периодами подъема: осенне-зимний и весенне-осенний, с пиком заболеваемости в октябре-декабре –  $45,7 \pm 7,3\%$  (коэффициент сезонности – 63%).

По результатам исследований М.А. Королёвой, для ГБМ неменингококковой и неясной этиологии (ГБМНМиНЭ) в 2010-2012 гг. была характерна летне-осенняя сезонность, а для ГФМИ – зимнее-весенняя [35, 36].

Основную долю в структуре заболеваемости БМ составило взрослое население (среднемноголетний показатель –  $75,9 \pm 2,4\%$ ).

В 2010-2012 гг. в РФ в структуре заболеваемости ГБМ, ГФМИ и ГБМНМиНЭ преобладали дети. Среднемноголетний показатель заболеваемости среди детей составил  $2,6 \pm 0,3^0/0000$ , что в 4,3 раза выше такового среди подростков –  $0,6 \pm 0,4^0/0000$ , и в 1,9 раза выше средней заболеваемости взрослого населения –  $1,4 \pm 0,1^0/0000$  ( $p > 0,05$ ), что согласуется с результатами исследований по РФ [36].

Среднемноголетний показатель заболеваемости среди детей составил  $2,6 \pm 0,3^0/0000$ , что в 4,3 раза больше такового среди подростков –  $0,6 \pm 0,4^0/0000$  и в 1,9 раза больше средней заболеваемости взрослого населения –  $1,4 \pm 0,1^0/0000$  ( $p > 0,05$ ).

Показатель среднемноголетней заболеваемости детей превысил таковой среди всего населения в крае в 1,4 раза, подростков и взрослых – был ниже в 3,2 и 1,4 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

В период 2014-2017 гг. заболеваемость среди детей и взрослых в АК снизилась на 40% и 45,5% соответственно. Заболеваемости БМ подростков не отмечалось с 2012 года.

Внедрение в работу медицинских организаций АК Региональной программы по улучшению качества диагностики БМ способствовало увеличению регистрации данной нозологии в 1,5 раза. Удельный вес этиологически подтвержденных БМ с 2014 по 2017 гг. составил  $57,3 \pm 5,7\%$ , из них пневмококковые –  $44,2 \pm 7,6\%$ . *S. pneumoniae* занял второе ранговое место в этиологической доле БМ после *Neisseria meningitidis*, что сопоставимо с данными по РФ [36].

Для более точной оценки внутригодовой динамики заболеваемости ПИ в Алтайском крае были проанализированы случаи лабораторно подтвержденных ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии по данным бактериологической лаборатории ООО «Клинико-диагностическая лаборатория «Здоровье», г. Барнаул в 2015-2017 гг.

Внутригодовая динамика заболеваемости ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии характеризовалась осенне-зимне-весенней сезонностью с преобладанием в октябре-декабре –  $47,6 \pm 3,7\%$  (коэффициент сезонности – 79,7%).



Заболеваемость ВП, ОСО имела прямую сильную связь во внутригодовой динамике с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей пневмококковой этиологии ( $r=0,80$ ,  $r=0,94$  соответственно,  $p<0,05$ ), БМ – прямую умеренную связь ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ).

Проведенное графическое наложение развития эпидемических процессов при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ) позволило выявить ряд общих эпидемиологических проявлений. С учетом существенных различий уровней заболеваемости ВП, ОСО и БМ, но единой этиологией возбудителя, в оценке общности эпидемиологических проявлений использовалось нормирование (стандартизация) показателей заболеваемости. В отношении каждой нозологии нормирование было выполнено методом оценки доли показателя каждого года в общем показателе исследуемого периода. В ходе проведенного анализа выявлено, что общность эпидемиологических проявлений различных нозологических форм ПИ (ВП, ОСО, БМ) проявлялась в отсутствии выраженной тенденции к изменению суммарного показателя заболеваемости ВП, ОСО и БМ в течение периода 2011-2017 гг. при изменении этиологической структуры нозологий. В исследуемом периоде в этиологической структуре ПИ отмечалась тенденция к снижению доли БМ, компенсируемая ростом доли ВП при относительно стабильных показателях доли ОСО.

Таким образом, общность эпидемиологических проявлений различных форм ПИ (ВП, ОСО, БМ) определяется единой этиологией возбудителя, что подтверждалось отсутствием выраженной тенденции к изменению в течение исследуемого периода с 2011 по 2017 годы суммарного нормированного показателя заболеваемости ПИ на фоне изменения этиологической структуры нозологий в сторону увеличения доли ВП, снижения доли БМ и относительно стабильных показателях доли ОСО.

В изучаемый период отмечают единые тенденции в многолетней динамике заболеваемости ВП и ОСО с пиком в 2014 г. ( $604,0 \pm 5,01^{0/000}$  и  $885,6 \pm 6,1^{0/000}$  соответственно) и стабильно высоким уровнем в 2015-2017 гг.

( $494,5 \pm 4,5/_{0000}$  и  $779,2 \pm 5,7/_{0000}$  соответственно) (прямая умеренная корреляционная связь ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ )).

Динамика заболеваемости бактериальными менингитами характеризовалась выраженной тенденцией к снижению показателей (среднегодовой темп убыли 11,7%) с пиком в 2011 году –  $3,8 \pm 0,4/_{0000}$ .

Сравнительная оценка относительного изменения эпидемических процессов ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии, ОСО, ВП, БМ во времени позволила определить взаимные зависимости особенностей проявлений их внутригодовой сезонности. Эпидемический процесс ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии характеризовался наиболее продолжительно сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости в период с августа по май. На фоне подъема заболеваемости ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии отмечается возрастание уровня заболеваемости ОСО в период с сентября по май как второго по продолжительности эпидемического процесса. Третьим по продолжительности являлся эпидемический процесс ВП, проявлявшийся подъемом заболеваемости в октябре и с сохранением высоких показателей до апреля. Эпидемический процесс БМ являлся четвертым по продолжительности и характеризуется сохранением высокого для данной нозологии уровня заболеваемости до декабря с последующим снижением к январю.

Особенностью внутригодовой заболеваемости ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии, ОСО, ВП, БМ были схожие характеристики внутригодовой динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ (пик заболеваемости в октябре-декабре ( $29,6 \pm 0,5\%$ ,  $28,9 \pm 0,3\%$  и  $45,7 \pm 7,3\%$  соответственно)). Выявлена прямая сильная корреляционная связь с заболеваемостью ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,940$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,54$ ,  $p<0,05$  соответственно).

Общими являются группы риска заболеваемости ВП, ОСО и БМ (дети до 14 лет), представлены изменения в тенденциях динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ в 2014-2017 гг. Средний многолетний показатель заболеваемости ВП детей в

регионе составил  $614,9 \pm 4,7^0/0000$ , что в 2,5 раза выше средней заболеваемости подростков –  $242,5 \pm 7,2^0/0000$  и в 1,9 раза выше аналогичного показателя среди взрослого населения –  $331,7 \pm 1,6^0/0000$  ( $p < 0,05$ ). Показатель среднемноголетней заболеваемости детей превысил таковой среди всего населения в крае в 1,6 раза, подростков и взрослых – был в 1,6 и 1,1 раза соответственно ниже ( $p < 0,05$ ).

Среднемноголетний показатель заболеваемости ОСО среди детей в регионе был равен  $2088,2 \pm 8,5^0/0000$ , что в 1,5 раза выше такового среди подростков –  $1433,6 \pm 17,4^0/0000$  ( $p < 0,05$ ) и в 4,2 раза среди взрослого населения –  $498,5 \pm 1,9^0/0000$  ( $p < 0,05$ ). Показатель средней многолетней заболеваемости детей достоверно превысил аналогичный среди всего населения в 2,6 раза, подростков – в 1,8 раза, взрослых – ниже в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, выполненные исследования показали, что все изучаемые проявления интенсивности, динамики, тенденций, структуры заболеваемости при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ) были сопоставимы.

В 2017 году организовано и проведено исследование по изучению распространенности носоглоточного носительства среди привитых вакциной ПКВ13 и непривитых детей и взрослых в организованных коллективах г. Барнаула с анализом серотипового разнообразия и оценкой антибиотикорезистентности и дезинфектантоустойчивости выделенных штаммов *S. pneumoniae*.

Сравнительная оценка распространенности носительства *S. pneumoniae* в разных возрастных группах позволила определить общий уровень носительства среди организованных коллективов, который в целом составил  $21,8 \pm 2,3\%$ .

Средний уровень носительства в детских коллективах был равен  $30,6 \pm 3,3\%$ . Показатели уровня носительства среди различных детских коллективов статистически не отличались (Дом ребенка, ДОУ и детские дома –  $32,7 \pm 6,7\%$ ,  $29,7 \pm 4,5\%$  и  $29,5 \pm 6,9\%$  соответственно,  $p > 0,05$ ).

Уровень носительства среди непривитых (Дом ребенка, ДОУ и детские дома –  $66,7 \pm 27,2\%$ ,  $34,9 \pm 5,1\%$  и  $33,3 \pm 7,5\%$  соответственно) и привитых (Дом ребенка,

ДООУ и детские дома –  $23,9 \pm 6,3\%$ ,  $0\%$  и  $0\%$  соответственно) детей организованных коллективов статистически значимо не различался ( $p < 0,05$ ).

Среди непривитых взрослых уровень носительства составил  $8,5 \pm 3,8\%$  (Центр социальной адаптации и Госпиталь ветеранов войн –  $13,8 \pm 4,3\%$  и  $3,3 \pm 2,3\%$  соответственно). Необходимо отметить, что носительство среди социально неадаптированных взрослых выше в 4,2 раза ( $p < 0,05$ ). Среди взрослых коллективов широта носительства была ниже, чем среди детей в 3,6 раза ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты сопоставимы с результатами других исследований, проведенных на территории РФ [57, 98].

При исследовании носоглоточного носительства серотип был определен в 60 случаях (80%). Среди выявленных серотипов наибольший удельный вес составили 3 и 19F серотипы ( $75 \pm 5,6\%$ ). Наиболее часто выявлялся вариант 19F ( $45 \pm 6,4\%$ ). Серогруппы 6A/B/C/D и 7A/F составили  $15 \pm 4,6\%$  и  $10 \pm 3,9\%$  соответственно.

При анализе серопейзажа пневмококков выявлено, что серотипы, не вошедшие в спектр ПКВ13, встречались только среди привитых детей Дома ребенка специализированного: 7A, 6C и 6D. Вакцинальные серотипы – среди всех непривитых контингентов, как детей, так и взрослых.

В США вакцинация против ПИ продолжается с 2000 года [131]. Исследование Active Bacterial Core продемонстрировало, что после массовой иммунизации ПКВ7 серотиповой пейзаж изменился в сторону невакцинных штаммов: 6C, 11A, 15A, 15B/C, 19A [118, 130, 161, 167]. В связи с этим при носоглоточном носительстве были определены серотипы, которые не были включены в ПКВ7 [117, 122, 135]. В 2014 году были опубликованы данные Wroe с соавт., которые указывали на то, что у детей, иммунизированных ПКВ13, выявлено снижение носительства шести серотипов, дополнительно включенных в ПКВ13, по сравнению с детьми, иммунизированными ПКВ7 [155, 157].

Таким образом, установлено широкое распространение носительства *S. pneumoniae* вакцинальных серотипов 3, 6A, 6B, 7F и 19F в организованных коллективах разных возрастных групп среди непривитого населения (ДООУ –

34,9±5,1%, Детский дом – 33,3±7,5%, Дом ребенка специализированный – 66,7±27,2%, Центр социальной адаптации – 13,8±4,3%) и циркуляция серотипов 7А, 6С, 6Д, не входящих в вакцину, среди привитого коллектива (Дом ребенка специализированный – 32,7±6,7%), что схоже с данным подобных исследований, проведенных на территории РФ (г. Москва – 2010-2016 гг., г. Пермь – 2012-2013 гг.) [57, 98]. Однако в исследовании, проведенном нами, 14, 23F серотипы не выявлены, но определен серотип 7А, который не описан в литературных источниках.

В то же время выявлено, что наибольшее покрытие циркулирующих в г. Барнауле штаммов *S. pneumoniae* (62,5%) обеспечивает вакцина ПКВ13.

Нами также изучены антибиотикорезистентность и дезинфектантоустойчивость выделенных назофарингеальных штаммов пневмококка. Среди выделенных изолятов *S. pneumoniae* от носителей частота нечувствительных штаммов к β-лактамам, фторхинолонам и глипептидам отмечалась на уровне общероссийских данных: к ампициллину – 11,9%, к цефотаксиму – 10,2%, к имипенему – 5,1, к моксифлоксацину – 6,8%. Выявлена значительная доля пневмококков, устойчивых к линкозамидам (клиндамицину) – 55,9%, макролидам (эритромицину) – 72,9% и тетрациклину – 45,8%, что требует дальнейшего наблюдения.

Наибольшую долю выделенных штаммов пневмококка (45±6,4%) в г. Барнауле составил серотип 19F, который описан в литературе как серотип, несущий маркеры устойчивости к антибактериальным препаратам [105].

β-лактамы антибиотики при терапии респираторных инфекций, в том числе пневмококковой этиологии, являются препаратами выбора [28]. По результатам исследований Н.А. Маянского и соавт., опубликованных в 2016 г. [98], показано, что в Москве только при остром среднем отите уровень нечувствительности к пенициллину за период 2011-2013 гг. достиг 45%. Среди нечувствительной популяции пневмококков к пенициллинам, по результатам различных исследований, в целом по РФ и в других странах [31, 96, 177, 180] отмечался прирост: в 2005-2007 гг. – 10% [12], и в 2013-2015 гг. – 14,5% [11].

Данные показатели согласуются с результатами нашего исследования, в рамках которого резистентность к антибиотикам пенициллинового ряда была равна 11,9%. Пенициллинорезистентные штаммы пневмококков стали значимой проблемой в терапии изучаемой инфекции [75, 96, 109, 178].

В России наблюдается увеличение резистентности к цефалоспорином III поколения с 1-2% (1999-2009 гг.) до 8,1% (2010-2013 гг.) [23, 31, 93], но в Азии эти показатели ниже (25,9%) [156]. В Екатеринбурге и Свердловской области за 2013-2015 гг. чувствительность штаммов *S. pneumoniae* к цефотаксиму составила 89,2% [11]. Данные результаты коррелировали с результатами выполненного исследования – 89,8%.

Неконтролируемое применение антимикробных препаратов, особенно  $\beta$ -лактамов, часто приводит к развитию аллергических реакций. В таких ситуациях назначают препараты выбора, которыми в амбулаторной практике часто являются макролиды и линкозамиды, особенно у детей, с учетом высокой комплаентности, их фармакокинетики и фармакодинамики, что привело к появлению и увеличению резистентных штаммов [11, 154, 156]. В 2010-2013 гг. данные исследований группы ПеГАС демонстрировали чувствительность к различным макролидам и линкозамидам в пределах от 81,8% до 72,6% [31]. В нашем исследовании на долю резистентных к эритромицину штаммов *S. pneumoniae* пришлось 72,9%, что соответствует данным по РФ [23, 90, 109, 180]. Уровень чувствительности к клиндамицину составил 79,2%, что также коррелирует с данными по РФ [31]. Однако имеют место региональные и временные различия: например, в Санкт-Петербурге, Москве и Иркутске в 2004-2007 гг. с частотой 11,3-12,5% определялись нечувствительные к эритромицину изоляты пневмококка, а в Томске – 2,3%; в отношении клиндамицина – 5,2-8,9% и 1,2% соответственно [89]. В Москве в 2011-2013 гг. выделенные от детей с острым средним отитом изоляты *S. pneumoniae* были резистентны к эритромицину и клиндамицину в 34% и 30% соответственно [98]. На среднем Урале резистентность к эритромицину и клиндамицину составила 16,7% и 7,5% соответственно в 2005-2007 гг., а в 2013-2015 гг. – 27,3% и 20,8% соответственно

[12]. В результатах данного исследования уровень резистентности пневмококка к клиндамицину (линкозамидам) и эритромицину (макролидам) был равным 55,9% и 72,9% соответственно, что выше уровня резистентности по РФ.

Частота устойчивости к фторхинолонам (моксифлоксацин) по России минимальная [31, 29, 109, 123]. В зарубежных странах нечувствительные штаммы пневмококка также имеют незначительный показатель – 1,5% [136]. В нашем исследовании резистентные изоляты пневмококка к моксифлоксацину составили 6,8%.

В большинстве стран Европы и США частота устойчивости пневмококка к тетрациклину также, как и в России, варьирует от 22 до 43% [29, 81, 89, 93]. Последние исследования Екатеринбурга и Свердловской области показали, что доля нечувствительных штаммов снизилась с 39% (2005-2007 гг.) до 6,9% (2013-2015 гг.) [11, 12]. По результатам выполненного исследования доля нечувствительных штаммов пневмококка к тетрациклину выше и составила 45,8%.

В ряде случаев для лечения тяжелых форм ПИ, вызванных полирезистентными штаммами, для этиотропной терапии назначают ванкомицин. В целом по России штаммы к нему чувствительны [31]. В данном исследовании также, как и в данных по РФ, *S. pneumoniae* имел чувствительность к ванкомицину 100%.

В отношении чувствительности к ДС, применяемых в исследуемых коллективах для текущей дезинфекции поверхностей, обнаружено снижение чувствительности к хлорсодержащим ДС на 34,7%.

Вакцинация против ПИ введена в Национальный календарь профилактических прививок РФ в конце 2014 года. В Алтайском крае проведение вакцинация начали с 2015 года, которая достигла должного охвата (96% подлежащего контингента) в 2017 году. Поэтому плановая вакцинация на начальном этапе не оказала должного эффекта, о чем свидетельствовали результаты ретроспективного анализа. Реализованные в 2012 году в Алтайском крае пилотные проекты по вакцинации детей против ПИ позволили оценить

эффективность иммунизации ПКВ до внедрения массовой вакцинации в РФ в целом.

Эффективность иммунизации ПКВ13 оценивалась в отношении заболеваемости органов дыхания на примере закрытого детского коллектива «Дом ребенка специализированный, г. Барнаул». Результаты проведенного исследования показали, что удельный вес X класса болезней по МКБ-10 (болезни органов дыхания) на фоне иммунопрофилактики против ПИ достоверно был ниже такового до вакцинации в 5,8 раза ( $66,4 \pm 3,8$  и  $385,3 \pm 11,4$  на 100 человек соответственно,  $p < 0,05$ ), снизилась частота встречаемости ОРЗ в коллективе в 3,1 раза с  $13,7 \pm 0,8$  в месяц до  $4,4 \pm 0,6$  случая в месяц ( $p < 0,05$ ). Также сократилась продолжительность течения ОРЗ у детей в среднем на 39,5% ( $p < 0,05$ ). Частота заболеваний органов дыхания и среднего уха у привитых детей после вакцинации была достоверно ниже, чем до нее ( $p < 0,05$ ). Полученные данные схожи с результатами подобных исследований, проведенных на территории РФ [14].

Анализ влияния иммунизации ПКВ10 проводился с 2012 по 2016 гг. в рамках пилотного проекта. В ретроспективном когортном исследовании была оценена профилактическая эффективность вакцинации ПКВ10 в отношении эпизодов случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов, а также назначения антибактериальных препаратов для лечения данных заболеваний среди привитых и непривитых детей до 5 лет г. Барнаула. Данные когорты не имели достоверных отличий по признакам: полу, возрасту, посещению ДДУ, вскармливанию ( $p > 0,05$ ).

В ходе анализа выявлено, что средний возраст начала вакцинации детей в поликлинических условиях составил  $16,6 \pm 7,5$  месяца, что отличалось от рекомендуемого (2 месяца). Большинство привитых детей ( $90,4 \pm 2,4\%$ ) получили неполный курс вакцинации (2 дозы вместо положенных 3). По оценке результатов, частота возникновения новых случаев заболеваний в группе непривитых детей составила 68,0%, в группе привитых – 41,7%. Дополнительный риск при отсутствии вакцинации был равен 26,3%.



Удельный вес случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов от изучаемого фактора (отсутствия вакцинации) составил 38,8% среди непривитых.

Индекс эффективности вакцинации в отношении заболеваемости органов дыхания и ЛОР-органов составил 1,6, что свидетельствовало о профилактической эффективности данного мероприятия.

Также доказано, что вакцинация ПКВ10 позволила сократить количество назначений курсов антибактериальных препаратов на 52,7% (95% ДИ: 43,7-61,6), что является немаловажным фактором сдерживания развития резистентности *S. pneumoniae*. Полученные данные позволили нам сделать выводы об эффективности вакцинации ПКВ как профилактического мероприятия, что соответствует мировым данным [128].

Результаты проведенного исследования определили необходимость оптимизации информационной подсистемы ЭН за ПИ, а именно:

- объединении информационных потоков ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае», Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю, Министерства здравоохранения Алтайского края, стационарных учреждений социального обслуживания в Алтайском крае в единую систему;
- осуществлении эпидемиологического мониторинга ПИ с учетом заболеваемости нозологическими формами, схожими по клиническим проявлениям с ПИ (ВП, ОСО, БМ);
- разработке и внедрении проблемно-ориентированной базы данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» для проведения эпидемиологического анализа заболеваемости ВП, ОСО, БМ, содержащей сведения о количестве заболевших данными нозологическими формами, этиологии и полирезистентных штаммах в отношении АБП и дезинфицирующих средств, выявленных серотипах возбудителя;
- дополнении отчетных форм МО результатами микробиологического мониторинга.

Разработанная проблемно-ориентированная база данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» представлена в виде таблицы с данными, которые

заполняются еженедельно на каждой территории региона и направляются посредством информационной системы «БАРС. WEB-свод» МЗ АК в Краевой центр эпидемиологии для проведения оперативного анализа в отношении ПИ и является одним из элементов общей схемы сбора и обработки информационных потоков по ПИ.

Внедрение на региональном уровне базы данных в рамках информационной подсистемы ЭН за ПИ с включением микробиологического мониторинга обусловило приближение регистрируемой заболеваемости к фактической (увеличение регистрации заболеваемости ВП пневмококковой этиологии в 19,3 раза ( $p < 0,05$ ), БМ в 1,5 раза ( $p < 0,05$ )), определение полирезистентных штаммов *S. pneumoniae* к антибиотикам и дезинфектантам и обеспечение своевременности противоэпидемических мероприятий.

## ВЫВОДЫ

1. Основные характеристики заболеваемости при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ) определялись общими эпидемиологическими проявлениями, а именно:

единые тенденции в многолетней динамике заболеваемости ВП и ОСО с пиком в 2014 г. ( $604,0 \pm 5,01^{0/0000}$  и  $885,6 \pm 6,1^{0/0000}$  соответственно), стабильно высоким уровнем в 2015-2017 гг. ( $494,5 \pm 4,5^{0/0000}$  и  $779,2 \pm 5,7^{0/0000}$  соответственно) (прямая умеренная корреляционная связь ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ )) и отсутствием выраженной тенденции к изменению в течение исследуемого периода с 2011 по 2017 годы суммарного нормированного показателя заболеваемости ПИ на фоне изменения этиологической структуры нозологий в сторону увеличения доли ВП, снижения доли БМ, относительно стабильных показателях доли ОСО; схожими характеристиками внутригодовой динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ (пик заболеваемости в октябре-декабре ( $29,6 \pm 0,5\%$ ,  $28,9 \pm 0,3\%$  и  $45,7 \pm 7,3\%$  соответственно), прямая сильная корреляционная связь с заболеваемостью ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,940$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,54$ ,  $p<0,05$  соответственно), общими группами риска заболеваемости ВП, ОСО и БМ (дети до 14 лет) и изменениями в тенденциях динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ в 2014-2017 гг. на фоне проведения вакцинации против ПИ в рамках Национального календаря профилактических прививок России среди детей, подростков и взрослых (снижение заболеваемости ВП на 31,3%, 51,1% и стабилизация показателя соответственно; снижение заболеваемости ОСО на 11,4%, 21,9% и 19,8% соответственно; снижение заболеваемости БМ на 40% среди детей и 45,5% среди взрослых); высоким удельным вес *S. pneumoniae* в этиологической структуре (ВП –  $24,6 \pm 4,9\%$ , ОСО –  $39,7 \pm 6,2\%$ , БМ –  $44,2 \pm 7,6\%$ ).

2. Установлено изменение серотипового пейзажа пневмококков под влиянием вакцинации против ПИ со сменой циркулирующих штаммов среди привитых (серотипы 7А, 6С, 6Д, не входящие в вакцину, среди воспитанников Дома ребенка –  $23,9 \pm 6,3\%$ ) и высокий уровень носительства *S. pneumoniae*

вакцинальных серотипов (3, 6А, 6В, 7F и 19F) в организованных коллективах разных возрастных групп среди непривитого населения (ДОУ – 34,9±5,1%, Детский дом – 33,3±7,5%, Дом ребенка специализированный – 66,7±27,2%, Центр социальной адаптации – 13,8±4,3%).

3. Иммунизация детей ПКВ 10 обусловила снижение объемов АБП для лечения воспалительных заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов на 52,7% (95% ДИ: 43,7-61,6).

4. Разработанная и внедренная проблемно-ориентированная база данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» в информационную подсистему ЭН за ПИ с включением микробиологического мониторинга обусловила приближение регистрируемой заболеваемости к фактической (увеличение регистрации заболеваемости ВП пневмококковой этиологии в 19,3 раза ( $p < 0,05$ ), БМ в 1,5 раза ( $p < 0,05$ )), определение полирезистентных штаммов *S. pneumoniae* к антибиотикам и дезинфектантам и обеспечение своевременности противоэпидемических мероприятий.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные результаты исследования позволили разработать практические рекомендации, включающие следующие положения:

1. *Органам и учреждениям практического здравоохранения:*

- внедрение в работу проблемно-ориентированной базы данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края»;

- оптимизация терапии ПИ для повышения ее эффективности с учётом устойчивости назофарингеальных штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории Алтайского края, к клиндамицину, эритромицину и тетрациклину;

- использовать эффективные дезинфицирующие средства с учетом выявленной резистентности выделенных штаммов пневмококка к хлорсодержащим дезинфицирующим средствам;

- проведение широкомасштабной вакцинации против ПИ в рамках календаря по эпидпоказаниям подлежащих контингентов.

*Органам и учреждениям санитарной службы:*

- оптимизировать информационно-аналитическое обеспечение ЭН за ПИ согласно усовершенствованному алгоритму сбора и обработки информации с учетом заболеваемости при различных ее нозологических формах (ВП, ОСО, БМ), а также посредством проблемно-ориентированной базы данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края», по данным которой более полно проводится микробиологический мониторинг в части учета и регистрации резистентных штаммов пневмококка.

*Органам и учреждениям социальной службы:*

- использовать эффективные дезинфицирующие средства с учетом выявленной резистентности выделенных штаммов пневмококка к хлорсодержащим дезинфицирующим средства на эпидемиологически значимых объектах;

- проведение широкомасштабной вакцинации против ПИ в рамках календаря по эпидпоказаниям подлежащих контингентов.

Предложенные мероприятия могут быть рекомендованы для внедрения на всех территориях РФ и позволят осуществлять более полное информационное обеспечение, качественную эпидемиологическую диагностику и принимать соответствующие управленческие решения, что, следовательно, обеспечит разработку эффективных действий, дальнейшее снижение заболеваемости ПИ.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алябьева, Н.М. Молекулярное типирование *Streptococcus pneumoniae* методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с учетом распространенности серотипов в Российской Федерации / Н.М. Алябьева, Т.А. Блинова, О.А. Пономаренко // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 30-34.
2. Белевитин, А.Б. Организационно-эпидемиологические аспекты профилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах / А.Б. Белевитин, В.Г. Акимкин, В.Д. Мосягин // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 9. – С. 56-63.
3. Белошицкий, Г.В. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации: текущая ситуация / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № S1. – С. 37-38.
4. Белошицкий, Г.В. Серотиповой пейзаж инвазивных пневмококков выделенных от больных пневмококковым менингитом в Российской Федерации за период 2015-2017 гг. / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: материалы X Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2018. – С. 29.
5. Белошицкий, Г.В. Серотиповой пейзаж пневмококков, выделенных при пневмококковом менингите, в Российской Федерации / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 14, № 2 – С. 19-25.
6. Бениова, С.Н. О носительстве *Streptococcus pneumoniae* у детей дошкольного возраста / С.Н. Бениова, А.Л. Сизоненко, М.П. Костинов // Детские инфекции. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 20-22.
7. Биличенко, Т.Н. Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения Российской Федерации за период 2010-2014 гг. / Т.Н. Биличенко, Е.В. Быстрицкая // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 173-178.

8. Биличенко, Т.Н. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика / Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 22-26.
9. Биличенко, Т.Н. Научные исследования и труды Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» и их роль в повышении качества пульмонологической помощи населению Российской Федерации / Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 154-172.
10. Бисенова, Н.М. Микробный пейзаж мокроты больных с респираторными инфекциями: материалы Всерос. конф. с междунар. участием «Актуальные проблемы природной очаговости болезней» / Н.М. Бисенова, А.Б. Абжалова // Национальные приоритеты России. – 2009. – № 2 (Спец.вып.). – С. 236-237.
11. Боронина, Л.Г. Динамика формирования антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале / Л.Г. Боронина, Е.В. Саматова, С.М. Блинова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 168-175.
12. Боронина, Л.Г. Сравнительная характеристика антибиотикочувствительности основных патогенов, вызывающих внебольничные инфекции дыхательной системы у детей на Среднем Урале в 2005-2007 гг. / Л.Г. Боронина, С.М. Блинова, Е.В. Лавриненко // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 13. – С. 28-35.
13. Брико, Н.И. Бремя пневмококковых инфекций и направления совершенствования эпидемиологического надзора в России / Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 6. – С. 4-9.



14. Бровкина, А.А. Опыт применения пневмококковой конъюгированной вакцины в интернатном учреждении Республики Мордовия / А.А. Бровкина, Л.А. Балыкова, Н.Б. Кулагина // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 120-124.
15. Бугайчук, О.В. Этиология острого среднего гнойного отита у детей дошкольного возраста / О.В. Бугайчук, Е.Ю. Радциг // Вестник РГМУ. – 2015. – № 1. – С. 38-40.
16. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.И. Брико и др. // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 200-211.
17. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – Вып. 10. – 32 с. – (Серия «Болезни детского возраста от А до Я»).
18. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации [электронный ресурс] / Союз Педиатров России; НП «НАСКИ». – М., 2015. – 24 с. – Режим доступа: [http://nasci.ru/resources/directory/201/common/2015\\_4\\_Pnevmo\\_vak\\_new.pdf](http://nasci.ru/resources/directory/201/common/2015_4_Pnevmo_vak_new.pdf). (дата обращения 15.11.2019)
19. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – М.: Оригинал-макет, 2015 – 64 с.
20. Голоднова, С.О. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля за внебольничными пневмококковыми пневмониями: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Голоднова Светлана Олеговна. – М., 2016. – 22 с.
21. Демина, Ю.В. Научно-методические основы эпидемиологического надзора и профилактики внебольничных пневмоний в Российской Федерации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.02 / Демина Юлия Викторовна. – М., 2014. – 48 с.
22. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010-2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования / Н.А. Маянский, Н.М. Алябьева, О.А.

- Пономаренко и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 413-423.
23. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречикова и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 12. – С. 329-341.
24. Зайцев, А.А. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия / А.А. Зайцев // Терапия. – 2018. – № 1 (19). – С. 63-71.
25. Иммунопрофилактика – 2018: справочник / под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковского; Союз педиатров России; Науч. центр здоровья детей РАМН. – 13-е изд., доп. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 272 с.
26. Калиногорская, О.С. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010-2013 гг. / О.С. Калиногорская, С.С. Беланов, М.О. Волкова // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60, № 1-2. – С. 10-18.
27. Клиническая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих, вакцинированных пневмококковой вакциной / Т.Г. Шаповалова, И.М. Борисов, П.Е. Крайнюков и др. // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 78-81.
28. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничных пневмоний у взрослых / Р.Ф. Хамитов, А.А. Визель, Н.Б. Амиров и др. – Казань, 2011. – 98 с.
29. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. // Consilium Medicum. – 2015. – № 3. – С. 8-37.
30. Козлов, Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее: монография / Р.С. Козлов. – Смоленск: МАКМАХ, 2010. – 128 с.
31. Козлов, Р.С. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010-2013 гг.: тезисы XVII Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной

- терапии / Р.С.Козлов, М.В.Сухорукова, О.В. Сивая // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 2 (Спец. вып.). – С. 31.
32. Козлов, Р.С. Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae* на территории Российской Федерации / Р.С. Козлов, А.А. Муравьев, Н.Н. Лебедева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 200-207.
33. Колосов, В.П. Ресурсы здравоохранения в пульмонологии / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков, Е.В. Полянская. – Благовещенск, 2018. – 280 с.
34. Королева, И.С. Серотиповая характеристика пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, К.О. Миронов // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 122-127.
35. Королева, И.С. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций в Российской Федерации / И.С. Королева, М.А. Королева, А.А. Мельникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 6. – С. 63-68.
36. Королева, М.А. Эпидемиологический мониторинг за гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Королева Мария Александровна. – М., 2014. – 22 с.
37. Коршевер, Н.Г. Особенности адаптации военнослужащих, проходящих военную службу по призыву в течение года / Н.Г. Коршевер, Д.А. Ситмбетов // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 332, № 6. – С. 73-74.
38. Косенко, И.М. Антибактериальная терапия внебольничных респираторных и лор-инфекций: новые возможности в преодолении резистентности / И.М. Косенко // Фарматека. – 2011. – № 18. – С. 15-20.
39. Костинов, М.П. Клиническая и эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей / М.П. Костинов, Н.П. Андреева, Т.И. Петрова // Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии: материалы Республиканской научно-практической конференции / Под ред. В.А. Родионова. – Чебоксары, 2017. – С. 111-124.

40. Кривопапов, А.А. Острый средний отит: эпидемиология, классификация, этиология и лечение / А.А. Кривопапов, И.В. Фанта // Медицинский совет. – 2016. – № 4. – С. 53-55.
41. Лазарева, М.А. Этиологическая роль *Streptococcus pneumoniae* при респираторных инфекциях, его носительство и чувствительность к антибиотикам у детей младшего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Лазарева Мария Александровна. – М., 2015. – 25 с.
42. Лещенко, И.В. Внебольничная пневмония у взрослых: возможности лечения в амбулаторных условиях / И.В. Лещенко // Медицинский совет. – 2017. – № 18. – С. 108-114.
43. Манаков, Л.Г. Динамика и региональные градиенты заболеваемости населения болезнями органов дыхания на территории Дальневосточного Федерального округа / Л.Г. Манаков, В.П. Колосов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 69. – С. 8-18.
44. Мартынова, А.В. Микробиологическая характеристика штаммов *streptococcus pneumoniae*, выделенных от пациентов пожилого возраста / А.В. Мартынова, О.А. Чулакова, Л.А. Балабанова // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 108-112.
45. Мартынова, А.В. Эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты пневмококковых инфекций / А.В. Мартынова. – Владивосток, 2016. – 84 с.
46. Медицинские работники как группа риска по пневмококковой инфекции / В.В. Николенко, И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова, Н.Н. Воробьева // Медицинский альманах. – 2014. – Т. 4, № 34. – С. 30-34.
47. Молекулярно-генетическая характеристика и резистентность к антимикробным препаратам *streptococcus pneumoniae* в Хабаровском крае / Г.Н. Холодок, Н.В. Морозова, Л.А. Балабанова и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 2 S1. – С. 48.
48. МУК 4.2.3115-13. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Лабораторная диагностика внебольничных

пневмоний: Методические указания / утв. Роспотребнадзором 21.10.2013 // Бюллетень нормативных и методических документов госсанэпиднадзора. – 2014. – № 1.

49. Николенко, В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковой инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников, риск ориентированные технологии профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.02 / Николенко Вера Валентиновна. – Пермь, 2017. – 42 с.

50. Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет / М.А. Лазарева, Т.В. Куличенко, Н.М. Алябьева и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 246-255.

51. О совершенствовании эпидемиологического надзора и профилактики гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации [электронный ресурс]: приказ Роспотребнадзора от 25.07.2014 № 798. – Режим доступа: [http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=2159](http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=2159) (дата обращения 15.11.2019).

52. Об организации эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями: приказ Управления Роспотребнадзора по Пензенской области от 25 января 2013 года № 11 [электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/428605674> (дата обращения 15.11.2019).

53. Об унификации микробиологических (бактериологических) методик исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ от 22.04.1985 № 535 [электронный ресурс]. – 1985. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420245293> (дата обращения 15.11.2019).

54. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ М-ва здравоохранения Рос. Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н.

55. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний»: постановление Главного

государственного санитарного врача РФ от 18.11.13 № 62 [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499059987> (дата обращения 15.11.2019).

56. Онищенко, Г.Г. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями как одно из направлений обеспечения биологической безопасности / Г.Г. Онищенко, Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина // Проблемы особо опасных инфекций. – 2013. – № 4. – С. 24-27.

57. Определение серотипов streptococcus pneumoniae, выделенных из образцов спинномозговой жидкости пациентов с гнойными менингитами, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / К.О. Миронов, С.В. Матосова, Н.В. Паркина и др. // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2015. – С. 224-225.

58. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. Версия-2015-02 [электронный ресурс] / МАКМАХ. – М., 2015. – 162 с. – Режим доступа: [www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf](http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf) (дата обращения 15.11.2019).

59. Опыт использования иммунохроматографического теста для диагностики пневмококковой пневмонии / В.В. Николенко, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, С.О. Голоднова и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 3. – С. 18-24.

60. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2016 году. Сборник статистических и аналитических материалов: [электронный ресурс] / под общ. ред. к.м.н. О.В. Стрельченко. – Новосибирск: ООО «Сибирское университетское издательство», 2017. – Вып. 16. – 258 с. – Режим доступа: <http://www.somc-nsk.ru/Documents/books/41.pdf> (дата обращения 15.11.2019).

61. Перова, А.Л. Клинические и бактериологические особенности острых средних отитов у детей в возрасте до 5 лет: предварительные данные / А.Л.

Перова, А.А. Рулева, С.С. Беланов // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 5. – С. 22-27.

62. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики – эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России / С.В. Сидоренко, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 62-69.

63. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год // Еженедельный бюллетень ВОЗ. – 2012. – Т. 87, № 14. – С. 129-144. – Режим доступа: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/WHO\\_PP\\_pneumo\\_coccal\\_2012\\_RU.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumo_coccal_2012_RU.pdf) (дата обращения 15.11.2019).

64. Поздеев, О.К. Медицинская микробиология / О.К. Поздеев; под ред. В.И. Покровского. – 4 е изд., стереот. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. – 768 с.

65. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности / С.В. Сидоренко, Т.А. Савинова, Е.Н. Ильина, М.А. Сырочкина // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56, № 5-6. – С. 11-18.

66. Протасова, И.Н. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика и резистентность пневмококков у детей дошкольного возраста / И.Н. Протасова, Н.В. Бахарева, О.В. Перьянова и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3 (111). – С. 73-79.

67. Райчева, М.В. Внебольничная пневмония и факторы, влияющие на тяжесть течения заболевания на догоспитальном этапе / М.В. Райчева, Т.Н. Биличенко // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов конгресса / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2009. – С. 180.

68. Райчева, М.В. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Райчева Марина Васильевна. – М., 2015. – 97 с.

69. Распространенность пневмококковых пневмоний и отитов у детей младшего возраста (предварительные данные) / С.М. Харит, С.В. Сидоренко, А.А. Рулева и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 10. – С. 103-107.
70. Резолюция заседания Общественного Координационного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 76-79.
71. Резолюция экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений» 31 марта 2018 г., Москва / В.К. Таточенко, Ю.В. Лобзин, Н.И. Брико и др. // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – № 3. – С. 10-15.
72. Результаты серотипирования штаммов *Str. Pneumoniae* циркулирующих на территории г. Перми / И.В. Фельдблюм, В.В. Семериков, С.О. Голоднова и др. // Здоровье семьи-21 век. – 2013. – № 2. – С. 200-210.
73. Результаты трехлетней вакцинации детей против пневмококковой инфекции в России / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, Л.С. Намазова-Баранова и др. // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 287-299.
74. Результаты фармакоэкономического анализа применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины для профилактики пневмококковых инфекций у детей первых лет жизни в Российской Федерации / А.А. Баранов, В.В. Омеляновский, Н.И. Брико и др. // Педиатрическая фармакология. – 2009. – № 6. – С. 6-10.
75. Розина, Н.Н. Пульмонология детского возраста: клинические аспекты эволюции бронхолегочной патологии / Н.Н. Розина, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения. – 2017. – № 17. – С. 26-30.
76. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011-2012 гг. / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.А. Маянский и др. // Педиатрическая фармакология. – 2013. – № 10. – С. 6-12.



77. Руководство по вакцинации и иммунотерапии при лор-патологии / М.П. Костинов, В.Б. Полищук, А.А. Рыжов и др. – М., 2019. – 448 с.
78. Ряпис, Л.А. Проблема пневмококковых инфекций в России / Л.А. Ряпис, Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 1. – С. 4-8.
79. Ряпис, Л.А. Эпидемиологический надзор и тактика специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций в России / Л.А. Ряпис, Н.И. Брико // Журнал микробиологии. – 2009. – № 6. – С. 112-118.
80. Сафьянова, Т.В. Некоторые особенности распространенности внебольничной пневмонии и острого среднего отита в Алтайском крае // МедиАль. – 2014. – №3 (13). – С. 78-80.
81. Свистушкин, В.М. Современные тенденции в лечении пациентов с острым риносинуситом / В.М. Свистушкин, Д.М. Савватеева // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 251-254.
82. Серотипирование штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей на Среднем Урале, методом мультиплексной ПЦР / Е.В. Самотова, А.Е. Друй, Г.А. Цаур, Л.Г. Боронина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 5. – С. 25-30.
83. Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae* у больных с инвазивными клиническими формами / С.О. Голоднова, И.В. Фельдблюм, В.В. Семериков и др. // Эпидемиология в XXI веке: новые горизонты профилактики: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Кемерово, 2013. – С.98-99.
84. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций / Ю.В. Лобзин, С.В. Сидоренко, С.М. Харит и др. // Журнал инфектологии. – 2013. – № 4. – С. 36-42.
85. Сидоренко, С.В. Пневмококковые инфекции снова в центре внимания / С.В. Сидоренко // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 82-87.
86. Ситмбетов, Д.А. Исследование и оптимизация адаптации военнослужащих, проходящих военную службу по призыву в течение года, к условиям военно-

профессиональной деятельности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.03.01 / Ситмбетов Дмитрий Айдынович. – Саратов, 2011. – 24 с.

87. Смертность населения по причинам смерти в 2016 г. [электронный ресурс] // Демографический ежегодник России-2017. – 2017. – Режим доступа: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B17\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B17_16/Main.htm) (дата обращения 15.11.2019).

88. Состояние здоровья детей в современной России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Л.С. Намазова-Баранова, Р.Н. Терлецкая. – М., 2018. – 120 с.

89. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М.: Изд-во Престо, 2014.

90. Таточенко, В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство / В.К. Таточенко. – М.: «ПедиатрЪ», 2012. – 480 с.

91. Туркутюков, В.Б. Молекулярно генетический мониторинг резистентности микроорганизмов к антибиотикам / В.Б. Туркутюков // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 28-31.

92. Учайкин, В.Ф. Инфекционные болезни у детей / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.

93. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А.Г. Чучалин, В.Ю. Мишланов, С.В. Сидоренко и др. // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19-34.

94. Филатова, Т.Г. Бактериальные гнойные менингиты / Т.Г. Филатова. – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2014. – 42 с.

95. Харит, С.М. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста / С.М. Харит, И.В. Фридман, А.Н. Павлюкова // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 443-447. 96

96. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей города Красноярск / И.Н. Протасова, О.В. Перьянова, Н.В. Бахарева и др. //

Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 144-148. 72

97. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве / Н.А. Маянский, Н.М. Алябьева, А.В. Лазарева и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 84-92. 53

98. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве / Н.А. Маянский, Н.М. Алябьева, М.А. Лазарева и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 84-92.

99. Чучалин, А.Г. Пневмония: актуальная проблема XXI века / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, №2. – С. 133-142.

100. Шелепов, А.М. Особенности адаптации военнослужащих срочной службы / А.М. Шелепов, Н.К. Смагулов, А.М. Мухаметжанов // Военно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 333, № 9. – С. 41-45.

101. Шкарин, В.В. Способ определения чувствительности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам: метод. рекомендации / В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, А.С.Благодорова. – Нижний Новгород, 2010.

102. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, М.А. Королева, А.А. Мельникова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 6-13.

103. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями: метод. указания МУ 3.1.2.3047-13 (утв. и введ. в действие Главным государственным санитарным врачом РФ 10 января 2013 г.) [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70194836/> (дата обращения 15.11.2019).

104. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: метод. рекомендации МР 3.3.1.0027-11 (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и

благополучия человека 20 июля 2011 г.) [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4093228/> (дата обращения 15.11.2019).

105. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: учебное пособие для врачей / Н.И. Брико, Л.С. Назарова-Базарова, М.П. Костинов и др. – М.: Ремедиум Приволжье, 2017. – 112 с.

106. A Pneumococcal Carriage Study in Danish Pre-school Children before the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination / Z.B. Harboe, H-C. Slotved, H.B. Konradsen et al. // *The Open Microb. J.* – 2012. – Vol. 6. – P. 40-44.

107. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults / R. Lazarus, E. Clutterbuck, L.M. Yu et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol.52. – P. 736-742.

108. Alter, S.J. Pneumococcal infections / S.J. Alter // *Pediatr Rev.* – 2009. – Vol. 30, N 5. – P. 155-164.

109. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: Results from the CARTIPS Antimicrobial Surveillance Program / Z. Yawei, Z. Feife, W. Hui et al. // *J Glob Antimicrob Resist.* – 2016. – Vol. 5. – P. 36-41.

110. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* / S. Riedel, S.E. Beekmann, K.P. Heilmann et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 26. – P. 485-490.

111. Association between nasopharyngeal load of *Streptococcus pneumoniae*, viral coinfection, and radiologically confirmed pneumonia in Vietnamese children / H.T. Vu, L.M. Yoshida, M. Suzuki et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011. – Vol. 30. – P. 11-18.

112. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007 / M.C. Thigpen, C.G. Whitney, N.E. Messonnier et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, N 21. – P. 2016-2025.

113. Bravo, L.C. Overview of the disease burden of invasive pneumococcal disease in Asia / L.C. Bravo // *Vaccine.* – 2009. – Vol. 27. – P. 7282-7291.

114. Brouwer, M.C. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis / M.C. Brouwer, A.R. Tunkel, D. van de Beek // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23, N 3. – P. 467-492.
115. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates / K.L. O'Brien, L.J. Wolfson, J.P. Watt et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 893-902.
116. CAP in children / S. Esposito, M.F. Patria, C. Tagliabue et al. // *European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia* / eds. J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti. – 2014. – P. 130-139.
117. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotypes carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the sevenvalent pneumococcal conjugate vaccine / R. Sa-Leao, S. Nunes, A. Brito-Avo et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol.15. – P. 1002-1007.
118. Changes in serotype distribution and antibiotic resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from children in Korea, after optional use of the 7-valent conjugate vaccine / E.Y. Cho, H.M. Kang, J.Lee, J.H. Kang // *J. Korean. Med. Sci.* – 2012. – Vol.27. – P. 716-722.
119. Characteristics of hospitalised patients with 2009 H1N1 influenza in Chile / R. Riquelme, M. Riquelme, M.L. Rioseco et al. // *EurResp J.* – 2010. – Vol. 36, N 4. – P. 864-869.
120. Characterization and transfer studies of macrolide resistance genes in *Streptococcus pneumoniae* / K.L. Nielsen, A.M. Hammerum, L.M. Lambertsen et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 42, N 8. – P. 586-593.
121. Clopidogrel treatment on the incidence and severity of community acquired pneumonia in a cohort study and meta-analysis of antiplatelet therapy in pneumonia and critical illness / A.K. Gross, S.P. Dunn, D.J. Feola et al. // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2013. – Vol. 35, N 2. – P. 147-154.
122. Current issues regarding the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in Australian children / G.A. Mackenzie, J.R. Carapetis, P.S. Morris et al. // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2005. – Vol.41. – P. 201-208.

123. Daoud, Z. Patterns of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* at a university hospital / Z. Daoud, N. Hanna, A. Cocosaki // Proceedings of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Copenhagen, Denmark, 2-5 April, 2005). – Copenhagen, Denmark, 2005. – Abstr. 1461.
124. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine / J. Casado-Flores, C. Rodrigo, J. Aristegui et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27, N 11. – P. 1020-1022.
125. Declining serotype coverage of new pneumococcal conjugate vaccines relating to the carriage of *Streptococcus pneumoniae* in young children / A.S. Tocheva, J.M. Jefferies, H. Rubery et al. // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29. – P. 4400-4404.
126. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review / T.R. Coker, L.S. Chan, S.J. Newberry et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304, N 19. – P. 2161-2169.
127. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* [electronic resource] // Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 / U.S. Centers for Disease Control and Prevention. – 2013. – P. 79-80. – Mode of access: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=79> (дата обращения 15.11.2019)
128. Effect of pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial / A.A. Palmu, J. Jokinen, H. Nieminen et al. // *Lancet Infect Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 205-212.
129. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide / P.B. Melntyre, K.L. O'Brien, B. Greenwood, D. van de Beek // *Lancet.* – 2012. – Vol.380. – P.1703-1711.
130. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands / G.D. Rodenburg, S.C. de Greeff, A.G. Jansen et al. // *Emerging. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 816-823.

131. Effects of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on U.S. levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* / T.A. Davies, Y.C. Yee, K. Bush et al. // *Microb. Drug. Resist.* – 2008. – Vol. 14. – P. 187-196.
132. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries / I. Rudan, K.L. O'Brien, H. Nair et al. // *J. Glob. Health.* – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 010401.
133. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era / K.A. Robinson, W. Baughman, G. Rothrock et al. // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285, N 13. – P. 1729-1735.
134. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway / J.C. Holter, F. Muller, O. Bjorang et al. // *BMC Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 64.
135. Farrell, D. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of the 7-valent pneumococcal vaccine in the United States / D. Farrell, K. Klugman, M. Pichichero // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2007. – Vol. 26. – P. 123-128.
136. Fluoroquinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from a medical center in the pneumococcal conjugate vaccine era / H.H. Chen, H.C. Li, L.H. Su, C.H. Chiu // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2016. – Vol. 50, N 6. – P. 839-845.
137. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea / C.L. Walker, I. Rudan, L. Liu et al. // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P.1405-1416.
138. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines / G.L. Rodgers, A. Arguedas, R. Cohen et al. // *Vaccine.* – 2009. – Vol. 27. – P.3802-3810.
139. Hansman, D. A resistant pneumococcus / D. Hansman, M.M. Bullen // *Lancet.* – 1967. – Vol. 2. – P. 264-265.

140. Harmes, K.M. Otitis media: Diagnosis and treatment / K.M. Harmes, R.A. Blackwood, H.L. Burrow // *Amer. Fam. Physician.* – 2013. – Vol. 7, N 88. – P. 435-440.
141. Infants aged 12 months can mount adequate serotype-specific IgG responses to pneumococcal polysaccharide vaccine / A. Balloch, P.V. Licciardi, F.M. Russell et al. // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol.126, N 2. – P. 395-397.
142. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006 / P.W. Roche, V. Krause, H. Cook et al. // *Commun. Dis. Intell. Q. Rep.* – 2008. – Vol.32. – P. 18-30.
143. Invasive Pneumococcal Disease in Children 5 Years After Conjugate Vaccine Introduction – Eight States, 1998-2005 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2008. – Vol. 57, N 6. – P. 144-148.
144. Isaacman, D.J. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines / D.J. Isaacman, E.D. McIntosh, R.R. Reinert // *Int J Infect Dis.* – 2010. – Vol. 14. – P. 197-209.
145. Kobayashi, M. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / M. Kobayashi, N.M. Bennett, R. Gierke // *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).* – 2015. – Vol. 64, N 34. – P. 944-947.
146. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. WHO Manual [electronic resource] / WHO. – 2nd eds. – Geneva, 2011. – (WHO/IVB.11.09). – Mode of access: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70765/1/WHO\\_IVB\\_11.09\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70765/1/WHO_IVB_11.09_eng.pdf) (дата обращения 15.11.2019).
147. Lynch, J.P. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, riskfactors, and strategies for prevention / J.P. Lynch, G.G. Zhanel // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 189-209.



148. Macrolide use identified as risk factor for macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a 17-center case-control study / S.E. Beekmann, D.J. Diekema, K.P. Heilmann et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 25. – P. 335-339.
149. Medina-Walpole, A.M. Nursing home-acquired pneumonia / A.M. Medina-Walpole, P.R. Katz // *J Am Geriatr Soc.* – 1999. – Vol. 47, N 8. – P. 1005-1015.
150. Multi-Serotype Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage Prevalence in Vaccine Naïve Nepalese Children, Assessed Using Molecular Serotyping / R. Kandasamy, M. Gurung, A. Thapa et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 2. – P. e0114286.
151. Mylotte, J.M. Nursing home-acquired pneumonia: update on treatment options / J.M. Mylotte // *Drugs Aging.* – 2006. – Vol. 23, N 5. – P. 377-390.
152. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children in the Arkhangelsk region, Russia: prevalence, population structure and antibiotic resistance / V. Vorobieva, A.S. Furberg, T. Bazhukova et al. // 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Barcelona, Spain, 2008. – P. 1711.
153. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian villagers / P. Hill, A. Akisanya, K. Sankareh et al. // *Clin. Infec. Dis.* – 2006. – Vol. 43, N 6. – P. 673-679.
154. Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* defined by the pneumococcal molecular epidemiology network / L. McGee, L. McDougal, J. Zhou et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2001. – Vol.39. – P. 2565-2571.
155. Nunes, M.C. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers / M.C. Nunes, S.A. Madhi // *Expert. Rev. Vaccines.* – 2011. – Vol.10. – P. 951-980.
156. Pillar, C.M. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* Collected Across Europe and Asia to Levofloxacin and Other Respiratory Agents; Results from GLOBAL Surveillance (1997–2007) / C.M. Pillar, C. Thornsberry, D.F. Sahm // *Penetration.* – 2010. – P. 14-22.

157. Pneumococcal carriage and antibiotic resistance in young children before 13-valent conjugate vaccine / P.C. Wroe, G.M. Lee, J.A. Finkelstein et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2012. – Vol. 31. – P. 249-254.
158. Pneumococcal carriage in children attending a hospital outpatient clinic in the era of pneumococcal conjugate vaccines in Barcelona / S. Hernandez-Bou, J.J. Garcia-Garcia, A. Gene et al. // *Diag. Microb. Infect. Dis.* – 2012. – Vol.74. – P. 258-262.
159. Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012 [electronic resource] // *Weekly epidemiological record.* – 2012. – Vol. 87, N 14. – P. 129-144. – Mode of access: <http://www.who.int/wer> (дата обращения 15.11.2019).
160. Pneumonia. Fact sheet [electronic resource] / WHO. – 2016. – September. – Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/> (дата обращения 15.11.2019).
161. Pre-vaccination nasopharyngeal pneumococcal carriage in a Nigerian population: epidemiology and population biology / I. Adetifa, M. Antonio, C. Okoromah et al. // *PLoS.* – 2012. – Vol. 7. – P. E30548.
162. Prevalence of serotype and multidrug – resistance of *Streptococcus pneumoniae* respiratory tract isolates in 265 adults and 36 children in Korea, 2002-2005 / S. Lee, K. Lee, Y. Kang, S. Bae // *Microb. Drug. Resist.* – 2010. – Vol.16. – P. 135-142.
163. Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine // *MMWR Recommendation Report.* – 2010. – Vol. 59. – P. 18.
164. Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors, and outcomes / C. Cilloniz, S. Ewig, E. Polverino et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1134-1142.
165. Reinert, R.R. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe / R.R. Reinert, P. Paradiso, B. Fritzel // *Expert Rev. Vaccines.* – 2010. – Vol. 9. – P. 229-236.
166. Ritchie, N.D. What is different about serotype 1 pneumococci? / N.D. Ritchie, T.J. Mitchell, T.J. Evans // *Future. Microbiol.* – 2012. – Vol. 7. – P.33-46.

167. Scott, J.R. Impact of more than a decade of pneumococcal conjugate vaccine use on carriage and invasive potential in Native American communities / J.R. Scott, E.V. Millar, M. Lipsitch // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205. – P. 280-288.
168. Sensitivity and specificity of the *S. pneumoniae* urinary antigen test for unconcentrated urine from adult patients with pneumonia: a meta-analysis / N. Horita, N. Miyazawa, R. Kojima et al. // *Respirology.* – 2013. – Vol. 18. – P. 1177-1183.
169. Shaikh, N. Prevalence of Streptococcal pharyngitis and Streptococcal carriage in children: A meta-analysis / N. Shaikh, E. Leonard, J.M. Martin // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126. – P. 557-564.
170. Sleeman, K.L. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children / K.L. Sleeman, D. Griffiths, F. Shackley // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194. – P. 682-688.
171. *Streptococcus Pneumoniae* / К.О. Миронов, С.Б. Яцышина // Молекулярная диагностика инфекционных болезней / М.Р. Агеева, В.С. Азарова, М.В. Альварес Фигероаидр. – М., 2018. – С. 359-368.
172. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol / P.C. Appelbaum, A. Bhamjee, J.N. Scragg et al. // *Lancet.* – 1977. – Vol. 2. – P. 995-997.
173. Systematic review and meta-analysis of urine pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* / A. Sinclair, X. Xie, M. Teltscher, N. Dendukuri // *J. Clin. Microbiol.* – 2013. – Vol. 51, N 7. – P. 2303-2310.
174. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease / B. Simell, K. Auranen, H. Käyhty et al. // *Expert. Rev. Vaccines.* – 2012. – Vol. 11. – P. 841-855.
175. The immunological basis for immunization series: module 12: pneumococcal vaccines [electronic resource] / H. Käyhty, A. Nurkka, A. Soininen et al.; WHO. – Geneva, 2009. – 61 p. – Mode of access: [http://www.who.int/immunization/documents/WHO\\_IVB\\_ISBN9789241598217/en/](http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_ISBN9789241598217/en/) (дата обращения 15.11.2019).

176. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults: a meta-analysis / M.H. Rozenbaum, P. Pechlivanoglou, T.S. van der Werf et al. // *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 32. – P. 305-316.
177. Trend in Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* strains Isolated from community Acquired Respiratory Tract Infections in Dakar, Senegal Between 2005 and 2008 / A. GuèyeNdiaye, H. Edwige, F.B. Guèye, CheikhSaadBouhBoye // *Microbiol Insights.* – 2010. – Vol. 3. – P. 45-52.
178. Trends in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from nasopharyngeal flora in children with acute otitis media in France before and after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine introduction / F.Angoulvant, R.Cohen, C. Doit et al. // *BMC Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 236-244.
179. Trends in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children attending daycare centers in southern France from 1999 to 2006 / B. Dunai, P. Bruno, H. Carsenti-Dellamonica et al. // *The Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol.11. – P. 1033-1035.
180. Tudose, C. Antibiotic resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strains isolated from patients with community acquired respiratory tract infections. BACTRO multicenter, multidisciplinary study / C. Tudose, D. Bumbacea, M. Bogdan; Grupului BACTRO // *Pneumologia.* – 2011. – Vol. 60, N 1. – P. 30-35.
181. Turner, P. Improved detection of nasopharyngeal colonization by multiple pneumococcal serotypes by use of latex agglutination or molecular serotyping by microarray / P. Turner, J. Hinds, C. Turner // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol.49, N 5. – P. 1784-1789.
182. Verhagen, L.M. Bacterial Respiratory Pathogens in Children With Inherited Immune and Airway Disorders: Nasopharyngeal Carriage and Disease Risk / L.M. Verhagen, M. Luesink, A. Warris // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – Vol. 32. – P. 399-404.
183. Watt, J.P. Use of serology and urine antigen detection to estimate the proportion of adult community-acquired pneumonia attributable to *Streptococcus pneumoniae* / J.P.

- Watt, J.C. Movie, R.L.A. Donaldson // *Epidemiol. Infect.* – 2010. – Vol. 138. – P. 1796-1803.
184. Weinberger, D.M. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence / D.M. Weinberger, K. Trzciński, Y.J. Lu // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5, N 6. – P. e1000476. doi: 10.1371/journal.ppat.1000476.
185. WHO. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 [electronic resource] / WHO. – 2013. – Mode of access: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/estimates/Pneumo\\_hib/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib/en/) (дата обращения 15.11.2019).
186. WHO. Estimates of disease burden and cost-effectiveness [electronic resource] / WHO. – Geneva, 2017. – Mode of access: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/estimates/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en/) (дата обращения 15.11.2019).
187. WHO. Health statistics and information systems. Mortality database [electronic resource] / WHO. – 2018. – Mode of access: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/#](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/#) (дата обращения 15.11.2019).
188. Woodward, M. *Epidemiology: study design and data analysis* / M. Woodward. – CHAPMAN & HALL / CRC, 1999. – 699 p. – (Chapman & Hall texts in statistical science series).

**ПРИЛОЖЕНИЯ**Приложение А  
(справочное)**ДОБРОВОЛЬНОЕ ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ  
НА ПРОВЕДЕНИЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ  
НА НОСИТЕЛЬСТВО ПНЕВМОКОККОВ**

1. Я, нижеподписавшийся(аяся) \_\_\_\_\_

(фамилия, имя, отчество полностью)

\_\_\_\_\_ года рождения,

настоящим подтверждаю то, что проинформирован(а) врачом:

- а) о том, что бактериологическое обследование на носительство пневмококков – это взятие мазка из носоглотки;
- б) далее – посев материала, взятого у меня, на специальные питательные среды;
- в) о необходимости проведения данного обследования;

2. Я имел(а) возможность задавать любые вопросы и на все вопросы получил(а) исчерпывающие ответы.

Получив полную информацию о необходимости проведения бактериологического обследования на носительство пневмококков, я подтверждаю, что мне понятен смысл всех терминов, и:

добровольно соглашаюсь на проведение бактериологического обследования на носительство пневмококков.

Я, нижеподписавшийся(аяся) \_\_\_\_\_  
(ФИО)Дата \_\_\_\_\_  
(подпись)

Я свидетельствую, что разъяснил все вопросы, связанные с проведением бактериологического обследования на носительство пневмококков, и дал ответы на все вопросы.

Врач \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_  
(ФИО) (подпись)

## Приложение Б

(справочное)

**ДОБРОВОЛЬНОЕ ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕНА ПРОВЕДЕНИЕ  
БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЯМ НА НОСИТЕЛЬСТВО  
ПНЕВМОКОККОВ**

1. Я, нижеподписавшийся(аяся) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ,  
(ФИО родителя (иногосударственного представителя) несовершеннолетнего в возрасте до 15 лет)

\_\_\_\_\_ года рождения,

(указывается год рождения несовершеннолетнего)

настоящим подтверждаю то, что проинформирован(а) врачом:

- а) о том, что бактериологическое обследование на носительство пневмококков – это взятие мазка из носоглотки;
- б) далее – посев материала, взятого у меня, на специальные питательные среды;
- в) о необходимости проведения данного обследования;

2. Я имел(а) возможность задавать любые вопросы и на все вопросы получил исчерпывающие ответы.

Получив полную информацию о необходимости проведения бактериологического обследования на носительство пневмококков, я подтверждаю, что мне понятен смысл всех терминов, и:

добровольно соглашаюсь на проведение бактериологического обследования на носительство пневмококков несовершеннолетнему \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ .  
(указывается фамилия, имя, отчество и год рождения несовершеннолетнего в возрасте до 15 лет)

Я, нижеподписавшийся(аяся) \_\_\_\_\_  
(ФИО родителя (иногосударственного представителя) несовершеннолетнего в возрасте до 15 лет)

Дата \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (подпись)

Я свидетельствую, что разъяснил все вопросы, связанные с проведением бактериологического обследования на носительство пневмококков, и дал ответы на все вопросы.

Врач \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(ФИО) (подпись)

Дата \_\_\_\_\_



Приложение В  
(справочное)

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2018621430

«Внебольничные пневмонии Алтайского края»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Козянова Юлия Анатольевна (RU), Сафьянова Татьяна Викторовна (RU), Шевченко Валерий Владимирович (RU), Широкоступ Сергей Васильевич (RU)*

Заявка № 2018620822

Дата поступления 19 июня 2018 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 04 сентября 2018 г.



Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ившин



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АБП – антибактериальные препараты

АГМУ – Алтайский государственный медицинский университет

АК – Алтайский край

АРМ – автоматизированное рабочее место

АСУ – автоматизированная система управления

БМ – бактериальный менингит

БУЗ РА «ЦПБС» – бюджетное учреждение здравоохранения Республики Алтай «Центр по профилактике и борьбе со СПИД»

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВП – внебольничная пневмония

ГБМ – гнойными бактериальными менингитами

ГФМИ – генерализованная формы менингококковой инфекции

ДГП – детская городская поликлиника

ДИ – доверительный интервал

ДОУ – дошкольное образовательное учреждение

ДС – дезинфицирующие средства

ИЛП – иммунобиологический лекарственный препарат

ИПИ – инвазивная пневмококковая инфекция

КГБУЗ – краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения

КГБУСО – краевое государственное бюджетное учреждение социального обслуживания

Лица БОМЖ – лица без определенного места жительства

ЛОР-орган – (ларингооторинология) ухо, нос, глотка и гортань

МЗ – Министерство здравоохранения

МКБ-10 – Международная классификация болезней

МО – медицинская организация

МПК – минимальная подавляющая концентрация

ООО – общество с ограниченной ответственностью

ОРЗ – острые респираторные заболевания

ОСО – острый средний отит

ПВП – пневмококковая внебольничная пневмония

ПИ – пневмококковая инфекция

ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина

ПМ – пневмококковый менингит

ППВ – пневмококковая полисахаридная вакцина

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

ФБУЗ – Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения

ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ФГБУ НИИ ДИ ФМБА России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций»

Федерального медико-биологического агентства России

ЦНИИЭ – Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии

ЧАС – четвертично-аммониевые соединения

ЭК – эпидемиологический контроль

ЭН – эпидемиологический надзор

ЮНИСЕФ – (англ. United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF) – Международный чрезвычайный детский фонд, действующий под эгидой Организации Объединённых Наций

АТСС – American Type Culture Collection <http://www.atcc.org> (Американская коллекция типовых культур)

*S. pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae*