

*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

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Сафьянова Татьяна Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

**Голубкова Алла Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

**Миндлина Алла Яковлевна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, заместитель директора (руководитель образовательного департамента) Института общественного здоровья.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 на базе федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), с авторефератом на сайтах [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) и [www.vak.minobrnauki.gov.ru](http://www.vak.minobrnauki.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

**Землянова Марина Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** По данным ВОЗ, ПИ занимает ведущую позицию в причинах заболеваемости и смертности во всех странах мира среди инфекций, управляемых иммунопрофилактикой (WHO, 2018). *S. pneumoniae* относится к составу нормальной микрофлоры человека, колонизируя слизистые оболочки верхних дыхательных путей, является одним из основных возбудителей бактериальных респираторных инфекций, отитов, а также вносит весомый вклад в этиологию таких нозологических форм, как внебольничные пневмонии и, при генерализации процесса, менингиты (Сидоренко С.В., 2015; Walker C.L., 2016; Харит С.М., 2017; Таточенко В.К. с соавт., 2018). Этиологическая доля пневмококка достигает более 20% при БМ, 60% при ОСО и до 90% у детей при ВП (Kandasamy R., 2015; Королева И.С., 2017; Брико Н.И., 2018). Отдельные исследования доказывают, что рост уровня носительства пневмококка опережает рост заболеваемости ВП на 1 месяц (Голоднова С.О., 2016; Николенко В.В., 2017).

В конце 2014 года вакцинация против ПИ включена в Национальный календарь профилактических прививок РФ. В США вакцинация против ПИ продолжается с 2000 года, что обусловило значительное снижение заболеваемости по данной нозологии (Davies T.A., 2008). Однако на фоне иммунопрофилактики серотиповой пейзаж изменился в сторону невакцинных штаммов (Cho E.Y., 2014; Tocheva A.S., 2015; Palmu A.A., 2016). В России отследить изменения в эпидемиологической обстановке крайне затруднительно, так как отсутствует адекватная информационная подсистема ЭН за ПИ.

**Степень разработанности темы.** Эпидемиологии ПИ посвящено значительное количество работ. Описаны результаты отдельных исследований по распространенности *S. pneumoniae*, его микробиологических свойств, серотипового разнообразия на определенных территориях России, охарактеризованы особенности клинических проявлений при различных нозологических формах ПИ, некоторые закономерности эпидемического процесса, а также эффективность вакцинопрофилактики (Демина Ю.В., 2014; Намазова-Баранова Л.С., 2015; Белошицкий, Г.В., 2017; Маянский Н.А., 2017; Фельдблюм И.В., 2017).

Однако в РФ отсутствуют точные статистические данные о частоте встречаемости ПИ. Имеется регистрация лишь отдельных ее нозологий, которые в большинстве своем остаются этиологически не идентифицированными, что затрудняет мониторинг за их эпидемическими процессами и оценку эффективности вакцинации против ПИ. Анализ имеющихся данных свидетельствует о необходимости оптимизации информационной подсистемы ЭН в части эпидемиологического и микробиологического мониторингов.

**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 АБП, 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 ( $r=0,56$ ;  $p \leq 0,05$ )) 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 удельного веса ВП, снижения БМ, относительно стабильных экстенсивных показателей 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 ( $r=0,80$ ,  $p \leq 0,05$ ;  $r=0,940$ ,  $p \leq 0,05$ ;  $r=0,54$ ,  $p \leq 0,05$  соответственно), общие группы риска заболеваемости ВП, ОСО и БМ (дети до 14 лет) и изменения тенденций динамики заболеваемости ВП, ОСО и БМ в 2014-2017 гг. на фоне 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 среди детей, подростков и взрослых 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 возбудителя 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±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±5,1%, Детский дом – 33,3±7,5%, Дом ребенка специализированный – 66,7±27,2%, Госпиталь ветеранов – 3,3±2,3%, Центр социальной адаптации – 13,8±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 подсистему ЭН за ПИ с включением микробиологического мониторинга, обусловившего приближение регистрируемой заболеваемости к фактической, определения полирезистентных штаммов *S. pneumoniae* к антибиотикам и дезинфектантам и обеспечения 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, установлена их устойчивость к АБП и ДС и влияние вакцинации против ПИ на смену циркулирующих штаммов: среди привитых – серотипы 7А, 6С, 6Д, не входящие в вакцину (23,9±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 своевременных 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 заболеваний (на 52,7%).

**Методология и методы исследования.** Исследование было комплексным в пределах территории АК и носило многолетний характер с 2009 по 2017 гг. Применялись эпидемиологические (описательно-оценочный, аналитический), микробиологические, молекулярно-биологические, статистические методы.

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, руководителем отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 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 ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (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 ПИ проведена оценка влияния вакцинации ПКВ10 и ПКВ13 на число эпизодов заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов и курсов потребляемых антибиотиков, назначенных для лечения данных нозологий на территории АК. Определена чувствительность пневмококков к различным классам АБП и дезинфектантам с разработкой рекомендаций по организации мониторинга антимикробной и дезинфектанторезистентности выделенных штаммов. Подготовлены публикации по результатам исследований к печати. Сформулированы и обоснованы предложения по оптимизации информационной подсистемы ЭН 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, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 1 статья – в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 154 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Иллюстрирована 17 таблицами и 30 рисунками. Список литературы содержит 188 работ, в том числе 82 работы – иностранных авторов.

### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** описаны актуальность и степень разработанности темы, обозначены цель и задачи работы, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены материалы и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и результаты апробации, обозначены личный вклад автора, публикации по теме диссертации, ее структура и объем.

**В первой главе** проведена оценка данных отечественных и зарубежных исследователей в части эпидемиологической обстановки по ПИ при ее различных нозологических формах, носительства, формирования резистентности пневмококка, его серотиповых особенностей, диагностики и профилактики данной инфекции, разработанности ЭН на современном этапе.

**Во второй главе** описаны использованные при выполнении исследования материалы и методы. Материалы работы приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Материалы исследования

№ п/п	Наименование материала	Годы	Единицы
1	2	3	4
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	7 лет
1.2	Данные официальной статистики о заболеваемости ВП населения АК: форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»	2011-2017	7 лет
1.3	Данные об официально регистрируемой заболеваемости ОСО всего населения РФ: сборник «Здравоохранение в России» (Росстат)	2011-2017	7 лет
1.4	Данные об официально регистрируемой заболеваемости ОСО, БМ населения АК: форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»	2011-2017	7 лет



Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
1.5	Сведения об этиологической расшифровке БМ в регионе (ежегодные отчеты Регионального Референс-центра по мониторингу за БМ)	2014-2017	4 года
1.6	Данные о плановой иммунизации против ПИ подлежащего контингента (Письмо МЗ АК № 27-3/18 от 22.01.18 г.)	2015-2017	3 года
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	4 года
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	3 года
1.9	Данные программы PAPIRUS по этиологической расшифровке ВП, ОСО	2012-2013	1 год
2.	Информационно-аналитические базы данных: данные информационной системы «БАРС. WEB-свод» МЗ АК	2017	1 год
3.	Медицинская документация (выкопировки из):		
3.1	Медицинская карта ребенка, воспитывающегося в Доме ребенка (форма № 112-1/у-00): – всего детского коллектива до вакцинации – всего детского коллектива на фоне иммунопрофилактики	2009-2011 2012-2014	3 года 3 года
3.2	История развития ребенка (ф. № 112/у) ДГП № 3, 7, 9, 12: – привитые – непривитые	2012-2016	156 историй 156 историй
4.	Данные лабораторных исследований:		319 исследований
4.1	Носоглоточное носительство <i>S. pneumoniae</i>		
4.2	Изоляты пневмококков, выделенные от носителей	2017	75 образцов
4.3	Серотипированные изоляты пневмококка		60 образцов

Проведено комплексное исследование с использованием следующих методов: эпидемиологический (описательно-оценочный, аналитический), микробиологический, молекулярно-биологический и статистический.

#### **Эпидемиологические методы исследования**

*Описательно-оценочные эпидемиологические исследования.*

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ВП, ОСО и БМ среди населения АК и РФ с 2011 по 2017 гг. проведен с использованием стандартных методик, с расчетом интенсивных и экстенсивных показателей. Изучены: многолетняя и внутригодовая динамики заболеваемости,

заболеваемость отдельных возрастных групп, оценена возрастная и этиологическая структуры заболеваемости.

*Аналитические эпидемиологические исследования.*

Для оценки профилактической эффективности вакцинации ПКВ10 в отношении эпизодов случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов, а также назначения АБП для лечения данных заболеваний проведено ретроспективное когортное эпидемиологическое исследование среди детей до 5 лет г. Барнаула с 2012 по 2016 гг. В 2012 г. в рамках пилотного проекта привиты дети, наблюдающиеся на педиатрических участках города. В декабре 2016 г. на данных участках набрано 2 когорты, каждая по 156 участников 2012-2013 года рождения. Одна группа (опытная) включала в себя детей, вакцинированных ПКВ10 по схеме 2+0, 2+1, другая группа (контрольная) – не вакцинированных детей. Опытная и контрольная группы подобраны по дате рождения ( $\pm 1-2$  месяца) и району проживания (в данном случае приписаны к одной поликлинике).

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.

Изучаемая вакцина. Применялась ПКВ10, содержащая конъюгаты следующих серотипов *S. pneumoniae*: 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.

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

Учет эпизодов и курсов антибиотикотерапии. Новый эпизод: каждый эпизод случая заболевания органов дыхания либо ЛОР-органов, зарегистрированный после выздоровления/разрешения предыдущего случая в форме № 112/у. Новый курс: назначение курса антибиотикотерапии по поводу нового эпизода заболевания.

В опытную группу включены девочки и мальчики, проживающие в г. Барнауле с момента рождения, которые получили по крайней мере 2 дозы ПКВ10 в возрасте старше 6 месяцев, у которых доступна медицинская документация с момента вакцинации и до возраста 60 месяцев жизни. В контрольную группу – девочки и мальчики, проживающие в г. Барнауле с момента рождения, не получившие ни одной дозы пневмококковых вакцин, с доступной медицинской документацией до возраста 60 месяцев жизни.

Когорты не имели достоверных отличий по признакам: полу, возрасту, посещению ДООУ, вскармливанию ( $p \geq 0,05$ ).

Средний возраст участников на момент сбора информации в когорте привитых составлял  $47,2 \pm 6,3$  месяца (среднеарифметическое значение  $\pm$  стандартное отклонение), непривитых –  $47,6 \pm 6,8$  месяца.

Период наблюдения начинался с момента введения последней дозы вакцины плюс 1 месяц, заканчивался в 60 месяцев, 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 месяца). В среднем длительность наблюдения для каждого участника (время риска) обеих когорт составила  $2,55 \pm 0,40$  года ( $25,84 \pm 4,76$  месяца).

За исследуемый период общее количество эпизодов случаев исследуемых заболеваний у когорты привитых составило 666, у когорты непривитых – 1011 эпизодов. Назначено АБП привитым – 61 курс, непривитым – 129 курсов.

Оценка профилактической эффективности вакцинации в отношении эпизодов случаев заболевания органов дыхания либо ЛОР-органов выполнена методом четырехпольной таблицы (Покровским В.И., Брико Н.И., 2012).

Для расчета эффективности ПКВ10 (VE) в отношении курсов назначения АБП использовали формулу с расчетом 95% ДИ (Woodward, M., 1999):

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

где RR = relative rate – относительная частота курсов АБП.

Частоту курсов АБП (antibiotic rate) в когортах вакцинированных ( $R_v$ ) и невакцинированных ( $R_{nv}$ ) высчитывали методом 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 АБП вычисляли по формуле:

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

Оценка профилактической эффективности иммунопрофилактики ПКВ13 осуществлялась на примере закрытого детского коллектива «Дом ребенка специализированный, г. Барнаул», где спланировано и проведено ретроспективное когортное исследование. В 2012 году в рамках пилотного проекта данный коллектив привит ПКВ13, охват иммунизацией составил 100% детей. Иммунизация против ПИ проводилась согласно инструкции по мере поступления ребенка в учреждение.

Ретроспективно проанализировано 100 историй развития детей – воспитанников Дома ребенка с целью оценки общей структуры заболеваемости. Структуру заболеваемости изучали в соответствии с МКБ-10 по форме № 112-1/у-00 «Медицинская карта ребенка, воспитывающегося в доме ребенка». Эффективность вакцины определяли 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 проведен за три отчетных периода (2009, 2010, 2011 гг.) до расширения иммунопрофилактики и три года (2012, 2013, 2014 гг.) после иммунизации.

Изучаемая вакцина. Применяли ПКВ13, содержащую 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.

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

Для оценки распространенности носительства *S. pneumoniae* и определения антибактериальной чувствительности и дезинфектантоустойчивости выделенных штаммов проведено микробиологическое исследование назофарингеальных мазков среди 4 детских и 2 взрослых организованных коллективов г. Барнаула. После подписания информированного добровольного согласия обследовано 319 человек, выделено 75 изолятов пневмококка. Забор материала проводился в период отсутствия острого заболевания у исследуемых, что позволило трактовать результаты как бактерионосительство. Бактериологическое исследование назофарингеальных мазков проводили согласно приказу от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методик исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Забор назофарингеальных мазков осуществляли на транспортную среду AMIES (APEXLAB, Китай). Посев осуществлялся на колумбийский агар (HIMEDIA, Индия) с добавлением 5% донорской эритроцитарной массы крови человека. 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 ДС на базе аккредитованной лаборатории.

Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия-2015-02». Номенклатура антимикробных средств, используемых при изучении антибиотикограммы, подобрана с учетом специфики лечебно-диагностического процесса.

Оценка чувствительности выделенных штаммов пневмококка к ДС осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями «Способ определения чувствительности микроорганизмов к дезинфицирующим средствам» (Шкарин В.В. и соавт., 2010).

Номенклатура ДС, используемых при изучении чувствительности, подобрана с учетом использования таковых в организациях, участвующих в исследовании, для текущей дезинфекции поверхностей (ДС на основе ЧАС, кислородсодержащие и хлорсодержащие).

### 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 ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург с помощью мультикомплексной ПЦР (амплификатор IQ5, производство «Bio-Rad»). До генотипирования изоляты пневмококка хранили в глицериновой среде при температуре – 22°C, при транспортировке температурный режим составил – 56°C.

### 2.2.4. Статистические методы исследования

Для статистической обработки полученных данных использованы стандартные пакеты компьютерных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0. С помощью 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  $p \leq 0,05$ .

Достоверность различий 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 ( $r$ ).

С учетом существенных различий уровней заболеваемости ВП, ОСО и БМ, но единой этиологии возбудителя, в оценке общности эпидемиологических проявлений использовалось нормирование (стандартизация) показателей заболеваемости с графическим наложением развития эпидемических процессов при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ). В отношении каждой нозологии нормирование выполнено методом оценки доли показателя каждого года в общем показателе исследуемого периода.

**В третьей главе** приведены результаты ретроспективного анализа заболеваемости при различных нозологических формах ПИ (ВП, ОСО, БМ) в АК за период 2011-2017 гг., свидетельствующие о наличии идентичных эпидемиологических проявлений среди них.

В изучаемый период отмечают 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) и 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 ( $r=0,56$ ;  $p \leq 0,05$ )).

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

Темп прироста показателя заболеваемости ВП в крае составил 50,9% к среднегодовому. Его значение не имело статистически значимых различий с

аналогичным показателем по РФ –  $367,7 \pm 0,2^0/0000$  ( $p \leq 0,05$ ). В период 2015-2017 гг. среднемноголетний показатель заболеваемости ВП в АК сохранял высокий уровень  $495,5 \pm 4,5^0/0000$  и превышал таковой по РФ ( $p \leq 0,05$ ), что, возможно, связано с улучшением качества регистрации данной нозологии в регионе в 4,7 раза, пневмококковых ВП – в 19,3 раза.

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

Основную долю в структуре заболеваемости ВП составили взрослые (среднемноголетний показатель –  $70,7 \pm 0,2\%$ ).

Показатель среднемноголетней заболеваемости детей в регионе ( $614,9 \pm 4,7^0/0000$ ) был 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 –  $331,7 \pm 1,6^0/0000$  ( $p \leq 0,05$ ). Он превысил таковой среди населения в целом в 1,6 раза ( $p \leq 0,05$ ).

В период 2014-2017 гг. на фоне 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 взрослого населения была стабильна.

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, доля пневмококковых ВП составила  $24,6 \pm 4,9\%$ . По данным официальной статистической отчетности данный показатель в 2017 году равен  $2,8 \pm 0,4\%$ , несмотря на увеличение регистрации пневмококковых ВП за изучаемый период в 19,3 раза. Это связано с низким уровнем лабораторной диагностики ВП в АК.

Заболеваемость ОСО имела стабильно высокие показатели (темп прироста – 0,5%), среднемноголетнее значение которых составило  $792,8 \pm 2,2^0/0000$ , что ниже аналогичного показателя по РФ ( $875,5 \pm 0,3^0/0000$ ,  $p \leq 0,05$ ). Пик заболеваемости ОСО пришелся на 2014 год –  $885,6 \pm 6,1^0/0000$ . С 2015 по 2017 гг. 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 так же, как и ВП, характеризовалась осенне-зимне-весенней сезонностью с пиком заболеваемости в октябре-декабре –  $28,9 \pm 0,3\%$  (коэффициент сезонности составил 73,3%).

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

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

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

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

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

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

Среднемноголетняя заболеваемость детей составила  $2,6 \pm 0,3 / 0000$  и превысила таковую в 4,3 раза среди подростков –  $0,6 \pm 0,4 / 0000$ , в 1,9 раза среди взрослого населения –  $1,4 \pm 0,1 / 0000$ , среди населения в целом в 1,4 раза ( $p \leq 0,05$ ).

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.

Для более точной оценки внутригодовой динамики заболеваемости ПИ в АК проанализированы случаи лабораторно подтвержденных ОРИ ВДП пневмококковой этиологии по данным сертифицированной бактериологической лаборатории г. Барнаула в 2015-2017 гг. Внутригодовая динамика заболеваемости данной нозологической формы 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 ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии ( $r = 0,80$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,94$ ,  $p < 0,05$  соответственно), заболеваемость БМ – прямую умеренную связь ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ).

В ходе проведенного анализа установлено, что общность эпидемиологических проявлений различных форм ПИ (ВП, ОСО, БМ) определялась единой этиологией возбудителя, что подтверждалось отсутствием выраженной тенденции к изменению в течение периода 2011-2017 гг. 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 (Рисунок 1).

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

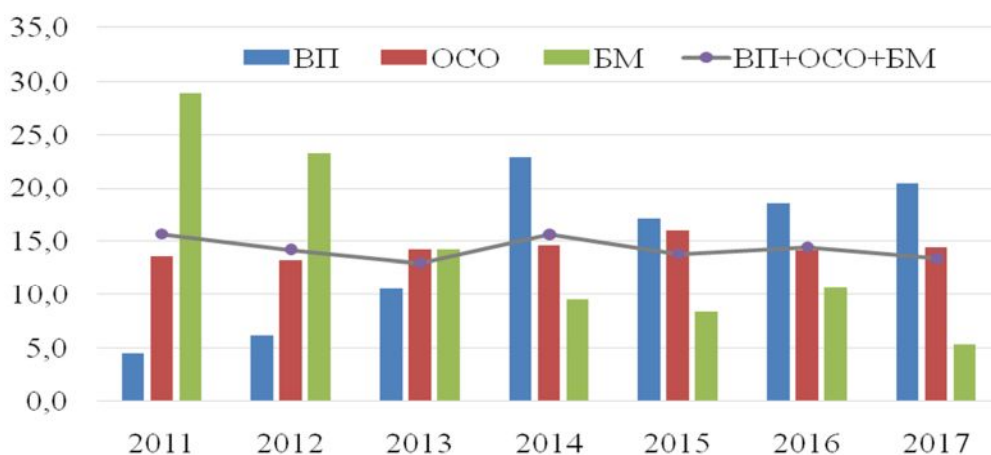


Рисунок 1 – Многолетняя динамика нормированных показателей заболеваемости различными нозологическими формами ПИ (ВП, ОСО, БМ)

Сравнительная оценка относительного изменения эпидемических процессов ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии, ОСО, ВП, БМ во времени на основе нормированных показателей позволила определить особенности проявлений их внутригодовой динамики, определяемой длительностью сезонного подъема (Рисунок 2).

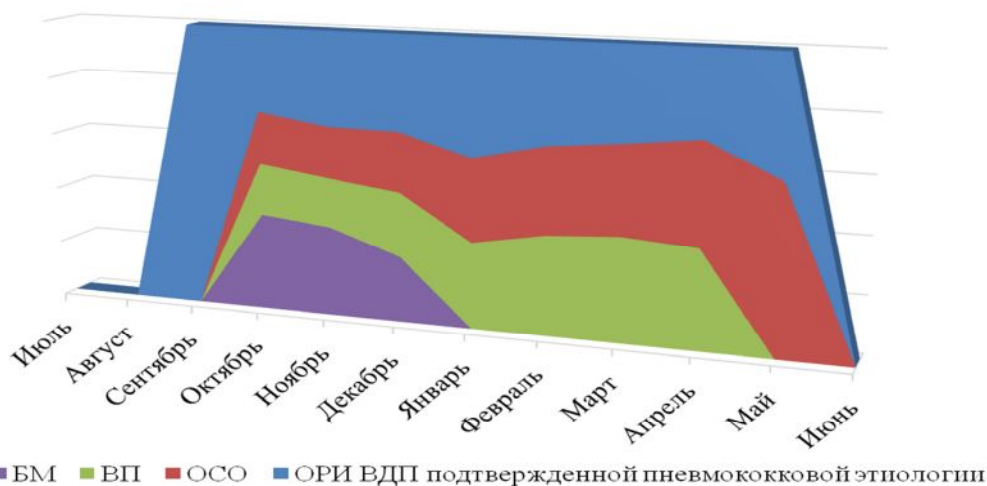


Рисунок 2 – Нормированная диаграмма внутригодовой сезонности заболеваемости ВП, ОСО, БМ, ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии для сравнительной оценки относительного изменения их эпидемических процессов во времени

Эпидемический подъем заболеваемости ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии характеризовался наиболее продолжительно сохраняющимся высоким уровнем заболеваемости в период с августа по май. На фоне подъема данной заболеваемости отмечалось возрастание уровня заболеваемости ОСО в период с сентября по май, как второго по продолжительности сезонного подъема. Третьим по продолжительности являлся сезонный подъем ВП, проявлявшийся ростом заболеваемости в октябре и с сохранением высоких показателей до апреля. Эпидемический подъем заболеваемости БМ являлся четвертым по продолжительности и



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

В ходе проведенного исследования установлена единая группа риска среди изучаемых нозологических форм ПИ (ВП, ОСО, БМ) – дети до 14 лет.

Средний многолетний показатель заболеваемости ВП детей в регионе составил  $614,9 \pm 4,7^0/0000$  и был выше, чем среди населения в целом в 1,6 раза. Он превышал заболеваемость подростков ( $242,5 \pm 7,2^0/0000$ ) в 2,5 раза и в 1,9 раза – взрослого населения ( $331,7 \pm 1,6^0/0000$ ,  $p \leq 0,05$ ).

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

Показатель среднемноголетней заболеваемости БМ детей составил  $2,6 \pm 0,3^0/0000$  и превысил таковой среди населения в целом в 1,4 раза ( $p \leq 0,05$ ). Данный показатель превышал в 4,3 раза аналогичный среди подростков –  $0,6 \pm 0,4^0/0000$  и в 1,9 раза среди взрослого населения –  $1,4 \pm 0,1^0/0000$  ( $p \leq 0,05$ ).

Комплексно оценить заболеваемость ВП, ОСО, БМ в разрезе отдельных возрастных групп населения по данным официальной статистики не представилось возможным, так как учет заболеваемости ОСО и БМ в разрезе отдельных возрастных групп не проводится.

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

**В четвертой главе** описаны результаты организованного и проведенного исследования в 2017 г. 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*, а также оценка профилактической эффективности вакцинации ПКВ13 и ПКВ10 среди детей в рамках пилотных проектов.

Сравнительная оценка распространенности *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  $30,6 \pm 3,3\%$ . Данный показатель среди различных детских коллективов статистически не отличался (Дом ребенка, ДОУ и детские дома –  $32,7 \pm 6,7\%$ ,  $29,7 \pm 4,5\%$  и  $29,5 \pm 6,9\%$  соответственно,  $p \leq 0,05$ ).

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 ( $p \leq 0,05$ ). Среди взрослых коллективов широта носительства ниже, чем среди детей, в 3,6 раза ( $p \leq 0,05$ ).

При исследовании носоглоточного носительства серотип удалось определить 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.

Установлено широкое распространение носительства *S. pneumoniae* вакцинальных серотипов 3, 6A, 6B, 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 –  $66,7\pm 27,2\%$ , Центр социальной адаптации –  $13,8\pm 4,3\%$ ) и циркуляция серотипов 7A, 6C, 6D, не входящих в вакцину, среди привитого коллектива (Дом ребенка специализированный –  $32,7\pm 6,7\%$ ).

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

Результаты исследования антибиотикорезистентности и дезинфектантоустойчивости выделенных штаммов пневмококка показали, что среди выделенных изолятов *S. pneumoniae* от носителей частота нечувствительных штаммов к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, 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.

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 АК проведение вакцинации начали с 2015 года, которая достигла необходимого охвата ( $96\%$  подлежащего контингента) в 2017 году. Поэтому плановая вакцинация на начальном этапе не оказала должного эффекта, о чем свидетельствовали данные ретроспективного анализа. Реализованные в 2012 году в АК пилотные проекты по вакцинации детей против ПИ позволили оценить эффективность иммунизации ПКВ до внедрения массовой вакцинации в РФ в целом.

Результаты исследования эффективности иммунизации ПКВ13, оцененные в отношении заболеваемости органов дыхания на примере закрытого детского коллектива «Дом ребенка специализированный, г. Барнаул», показали, что удельный вес X класса болезней по МКБ-10 (болезни органов дыхания) на фоне иммунопрофилактики против ПИ достоверно 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  $13,7 \pm 0,8$  до  $4,4 \pm 0,6$  случая в месяц ( $p < 0,05$ ). 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 ( $p < 0,05$ ).

Анализ влияния иммунизации ПКВ10 проводили с 2012 по 2016 гг. в рамках пилотного проекта. В ходе анализа выявлено, что средний возраст начала вакцинации детей на поликлинических участках 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). На основании оценки результатов исследования частота возникновения новых случаев заболеваний в группе непривитых детей составила 68,0%, в группе привитых – 41,7%. Дополнительный риск при отсутствии вакцинации – 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.

Доказано, что вакцинация ПКВ10 позволила сократить количество назначений курсов АБП на 52,7% (95% ДИ: 43,7-61,6), что является немаловажным фактором сдерживания развития резистентности *S. pneumoniae*. Полученные данные позволили сделать выводы об эффективности вакцинации против ПИ как профилактического мероприятия.

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

- объединения информационных потоков ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в АК», Управления Роспотребнадзора по АК, МЗ АК, стационарных учреждений социального обслуживания в АК в единую систему;
- осуществления эпидемиологического мониторинга ПИ с учетом заболеваемости ее нозологических форм (ВП, ОСО, БМ);
- разработки и внедрения проблемно-ориентированной базы данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» и на ее основе баз данных других нозологических форм ПИ для проведения эпидемиологического анализа заболеваемости ВП, ОСО, БМ, содержащей сведения о количестве заболевших данными нозологическими формами, этиологии и полирезистентных штаммах в отношении АБП и ДС, выявленных серотипах возбудителя;
- дополнения отчетных форм МО результатами микробиологического мониторинга.

Эффективность ЭН за ПИ зависит от согласованности взаимодействий трех уровней организации: санитарно-эпидемиологической, медицинской службы и стационарных учреждений социального обслуживания, координации деятельности всех заинтересованных специалистов. В связи с этим, рекомендованные дополнения организации ЭН за ПИ определили единую систему информационного обеспечения (Рисунок 3).

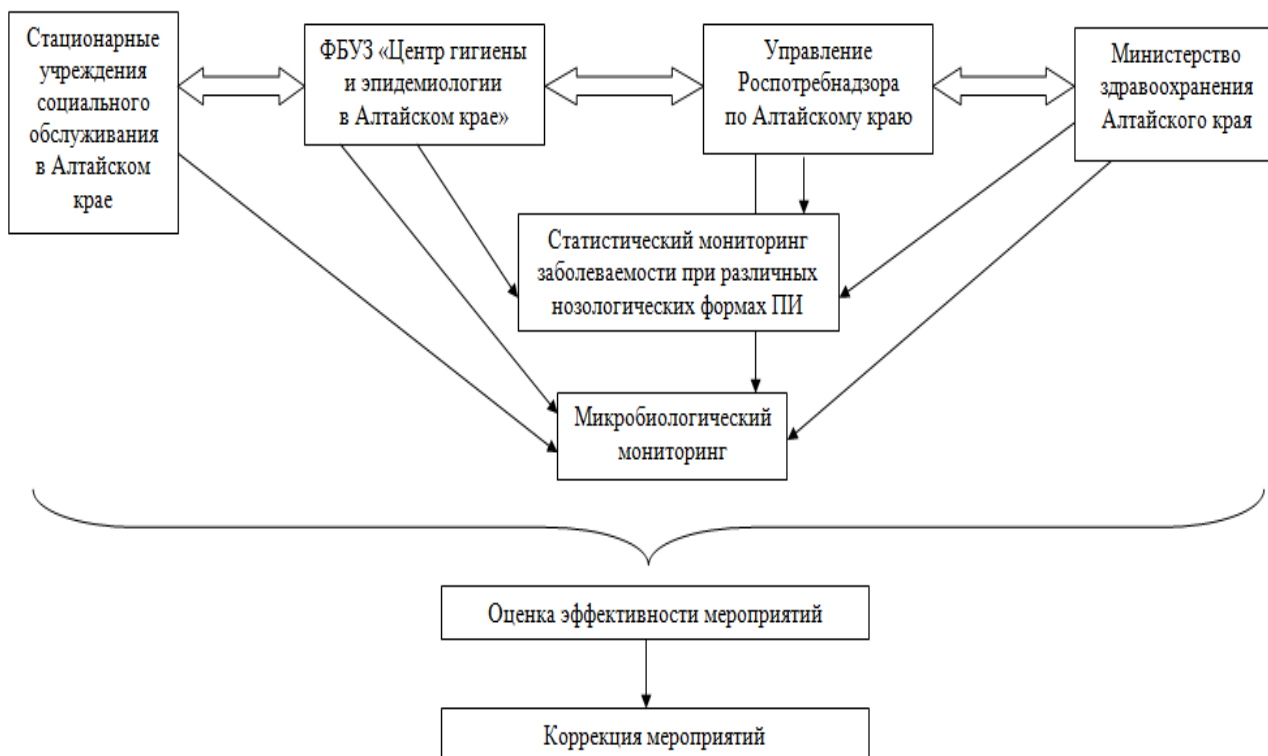


Рисунок 3 – Схема рекомендованных дополнений в организации ЭН за ПИ

Разработанная проблемно-ориентированная база данных «Внебольничные пневмонии Алтайского края» дополнена сведениями в части этиологии и полирезистентных штаммов в отношении АБП и ДС, выявленных серотипов возбудителя и является одним из элементов общей схемы сбора и обработки информационных потоков по ПИ.

На ее примере 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. Данные базы представлены 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.

Внедрение проблемно-ориентированных баз данных по ВП, ОСО, БМ в рамках информационной подсистемы ЭН за ПИ с включением микробиологического мониторинга обуславливает приближение регистрируемой заболеваемости к фактической. Определение полирезистентных штаммов *S. pneumoniae* к антибиотикам и дезинфектантам повышает эффективность и обеспечивает своевременность противоэпидемических мероприятий.

## ВЫВОДЫ

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

едиными тенденциями 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 ( $r=0,56$ ;  $p \leq 0,05$ )) и отсутствием выраженной тенденции к изменению в течение 2011-2017 гг. суммарного нормированного показателя заболеваемости ПИ на фоне изменения этиологической структуры нозологий в сторону увеличения доли ВП, снижения доли БМ, относительно стабильных показателей 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), прямой сильной корреляционной связью с заболеваемостью ОРИ ВДП подтвержденной пневмококковой этиологии ( $r=0,80$ ,  $p \leq 0,05$ ;  $r=0,940$ ,  $p \leq 0,05$ ;  $r=0,54$ ,  $p \leq 0,05$  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 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 весом *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 –  $34,9 \pm 5,1\%$ , Детский дом –  $33,3 \pm 7,5\%$ , Дом ребенка специализированный –  $66,7 \pm 27,2\%$ , Центр социальной адаптации –  $13,8 \pm 4,3\%$ ).

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 учетом устойчивости назофарингеальных штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории АК, к клиндамицину, эритромицину и тетрациклину;
- использовать эффективные ДС с учетом выявленной резистентности выделенных штаммов пневмококка к хлорсодержащим ДС;
- 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 ДС с учетом выявленной резистентности выделенных штаммов пневмококка к хлорсодержащим ДС на эпидемиологически значимых объектах;
- проводить широкомасштабную вакцинацию 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК  
при Минобрнауки России*

1. **Козянова, Ю.А.** Некоторые эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Алтайском крае / Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова // **Медицинский Альманах. Эпидемиология.** – 2016. – № 3 (43). – С. 108-111.
2. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России / **Ю.А. Козянова**, Н.И. Брико, Н.Н. Цапкова, В.А. Сухова, А.Н. Герасимов, Р.В. Полибин, И.Е. Турина, П.И. Дрягилева, Н.В. Холоднова, Ю.Ю. Хетагурова, И.В. Фельдблюм, А.В. Полушкина, Л.Н. Титова, К.А. Тхапа,

Г.В. Шарухо, О.А. Рычкова, О.П. Маркова // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика**. – 2017. – Т. 16, № 5 (96). – С. 16-21.

3. **Козянова, Ю.А.** Опыт применения пневмококковой конъюгированной вакцины в закрытом детском коллективе г. Барнаула / Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова, Ю.В. Чеганова // **Педиатрия**. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 146-150.

4. **Козянова, Ю.А.** Ретроспективный анализ заболеваемости нозологическими формами, схожими по клиническим проявлениям с пневмококковой инфекцией, в Алтайском крае за 2011-2016 гг. с оценкой вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции на примере детского организованного коллектива / Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова, Ю.В. Чеганова // **Медицинский Альманах**. – 2018. – № 3. – С. 140-144.

5. **Козянова, Ю.А.** Оценка серопейзажа назофарингеальных штаммов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих на территории г. Барнаула / Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова // **Казанский медицинский журнал**. – 2018. – Т. 99, № 3. – С. 421-426.

6. **Козянова, Ю.А.** Влияние 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины на заболеваемость болезнями органов дыхания и ЛОР-органов и потребление антибактериальных препаратов для их лечения у детей до 5 лет в городе Барнауле / Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова // **Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия**. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 156-160.

#### *Объекты интеллектуальной собственности*

7. Свидетельство 2018621430 Российская Федерация. Внебольничные пневмонии Алтайского края / Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова, В.В. Шевченко, С.В. Широкоступ; ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ (RU). – № 2018620822; заявл. 19.06.2018; опубл. 04.09.2018. – 1 с.

#### *В научных изданиях вне перечня ВАК при Минобрнауки России*

8. Актуальные вопросы пневмококковой инфекции в Алтайском крае / **Ю.А. Козянова**, Н.В. Лукьяненко, Т.В. Сафьянова, С.В. Широкоступ, Ю.В. Чеганова // От современной реабилитации и лечения к качественному долголетию: материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн». МЗ РФ; Главное управление Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности; Ассоциация геронтологов и гериатров России; Ассоциация госпиталей ветеранов войн России; ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет; КГБУЗ Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн. – Барнаул, 2016. – С. 114-117.

9. Современная оценка заболеваемости острым средним отитом населения Алтайского края / **Ю.А. Козянова**, Т.В. Сафьянова, Н.В. Лукьяненко, С.В. Широкоступ // **Медицинское обозрение. Наука и практика**. – 2016. – № 1 (5). – С. 32-33.

10. **Козянова, Ю.А.** Эпидемиология пневмококковой инфекции в Алтайском крае / Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова, Ю.В. Чеганова // **Материалы юбилейной межрегиональной научно-практической конференции с международным**

участием, посвященной 60-летию кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета. – Барнаул: Изд-во ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, 2017. – С. 103-104.

11. **Козянова, Ю.А.** Современная эпидемиологическая обстановка в отношении внебольничных пневмоний в Алтайском крае // Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 3(7). – С. 14-19.

12. **Козянова, Ю.А.** Бактериальные менингиты. Эпидемиологические особенности на территории Алтайского края / Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова, С.В. Шабанова // Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: материалы XIII международной научно-практической конференции (17-18 октября 2017 г., North Charleston, USA). – North Charleston, 2017. – Т. 1. – С. 40-42.

13. **Козянова, Ю.А.** Современная эпидемиологическая ситуация по бактериальным менингитам на территории Алтайского края / Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова, С.В. Шабанова // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 4(8). – С. 18-20.

14. Оценка распространенности носительства *Streptococcus pneumoniae* среди организованных коллективов г. Барнаула с оценкой антибиотикорезистентности и дезинфектантоустойчивости: материалы V конгресса евро-азиатского общества по инфекционным болезням / **Ю.А. Козянова**, Т.В. Сафьянова, В.В. Шевченко, Л.А. Крафт, А.В. Тимонин // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 2 (Прил. 1). – С. 61.

15. Эпидемиологические аспекты дезинфектантоустойчивости микроорганизмов в многопрофильной крупной медицинской организации: материалы V конгресса евро-азиатского общества по инфекционным болезням / Д.Д. Нестерова, С.А. Ахмедов, В.В. Шевченко, Т.С. Сергеев, **Ю.А. Козянова** // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 2 (Прил. 1). – С. 79-80.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП – антибактериальные препараты	ОРЗ – острые респираторные заболевания
АК – Алтайский край	ОРИ ВДП – острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей
БМ – бактериальный менингит	ОСО – острый средний отит
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	ПИ – пневмококковая инфекция
ВП – внебольничная пневмония	ПКВ10 – пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина
ГБУЗ – краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения	ПКВ13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина
ДГП – детская городская поликлиника	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ДИ – доверительный интервал	РФ – Российская Федерация
ДОУ – дошкольное образовательное учреждение	США – Соединенные Штаты Америки
ДС – дезинфицирующие средства	ФБУЗ – Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения
ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи	ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»
КГБУЗ – краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения	ЧАС – четвертично-аммониевые соединения
ЛОР-орган – (ларингооторинология) ухо, нос, глотка и гортань	ЭН – эпидемиологический надзор
МЗ – Министерство здравоохранения	<i>S. pneumoniae</i> – <i>Streptococcus pneumoniae</i>
МКБ-10 – Международная классификация болезней десятого пересмотра	
МО – медицинская организация	
НИР – научно-исследовательская работа	
ООО – общество с ограниченной ответственностью	

*Научное издание*

**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

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать 16.01.2020. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 2028.

---

Отпечатано в типографии Новосибирского государственного  
технического университета

Адрес: 630073, г. Новосибирск, проспект Карла Маркса, 20.  
тел./факс (383) 346-08-57