

*На правах рукописи*

**ГОЛОДНОВА  
Светлана Олеговна**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО  
НАДЗОРА И КОНТРОЛЯ ЗА ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ  
ПНЕВМОКОККОВЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ**

**14.02.02 - Эпидемиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва - 2016**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук,  
профессор  
доктор медицинских наук,  
доцент

**Фельдблюм Ирина Викторовна**

**Семериков Вадислав Васильевич**

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

**Миндлина Алла Яковлевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Семененко Татьяна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ

**Ведущая организация:**

Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора

Защита состоится « 10 » июня 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.114.01 при ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и на сайте института [www.cgie@pcg.ru](http://www.cgie@pcg.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Горелов А.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования.

Внебольничные пневмонии (ВП) являются одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Заболеваемость ВП в мире составляет в среднем 10–12 на 1000 человек в год [Woodhead M., 2005; Bartlett J.G., 1995; Nuchon G., 1998]. В России ежегодно регистрируется более 500 000 случаев пневмоний, предполагают, что истинное их число составляет 1,5 млн. Показатель заболеваемости ВП в России составляет от 315,1 до 389,2 на 100 000 населения, летальность колеблется от 1 до 30% [Демина Ю.В., 2014; Синопальников А.И., 2010; Чучалин А.Г., 2010].

В структуре этиологически расшифрованных случаев ВП бактериальной природы наиболее частым возбудителем (от 20 до 80%) является *Streptococcus pneumoniae* [Баранов А.А., 2013; Брико Н.И., 2013; Сидоренко С.В., 2010; Харит С.М., 2009; Bartlett J.G., 2000].

Каждый год в мире регистрируют около 20 млн. пневмококковых пневмоний, которые чаще других осложняются сепсисом и бактериемией и являются причиной госпитализации 17–44% детей и 13–34% взрослых. При этом госпитальная летальность достигает 1–44% [Лобзин Ю.В., 2009; Мартынова Г.П., 2013].

В США на лечение ВП ежегодно тратится 8,4–10 млрд. долларов [Гучев А.И., 2008], а пневмококковых пневмоний – 113 млн. долларов [Козлов Р.С., 2011]. Затраты в РФ на лечение пневмококковой инфекции составляют не менее 30 646 млрд. рублей в год [Козлов Р.С., 2011].

Все выше изложенное определило актуальность настоящего исследования и явилось основанием для совершенствования существующей системы эпидемиологического надзора и контроля за внебольничными пневмококковыми пневмониями на основе углубленного изучения закономерностей развития эпидемического процесса и оценки эффективности мониторинга заболеваемости и лабораторной диагностики.

### Степень разработанности темы исследования

Мониторинг заболеваемости ВП, в том числе пневмококковых, был внедрен в практику работы медицинских организаций, органов и учреждений Роспотребнадзора в 2011 г., однако оценка его эффективности до сих пор не проводилась.

Несовершенство системы учета, регистрации и лабораторной диагностики ВП обусловили малочисленность и разрозненность данных об их основных эпидемиологических закономерностях. Мониторинг заболеваемости ВП, внедренный на территории РФ, не предусматривает учета и регистрации заболеваемости в отдельных возрастных и социальных группах взрослого

населения. Ряд авторов, указывают на такие группы риска по пневмококковой пневмонии как дети организованных коллективов, военнослужащие и лица, страдающие хроническими болезнями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, сахарным диабетом, пациентов с функциональной или анатомической аспленией, пациенты с иммунодефицитами [Костинов М.П., 2013; Чучалин А.Г., 2010]. Известно, что медицинские работники являются группами риска по целому ряду инфекций (грипп, дифтерия и др.) [Храпунова И.А., 2004], однако, как группа риска по пневмококковой инфекции в существующих нормативно-правовых документах они не обозначены. Отсутствуют данные и о безопасности и профилактической эффективности вакцинопрофилактики медицинских работников против пневмококковой инфекции.

Несмотря на то, что в настоящее время в медицинскую практику введено множество различных методов обследования пациентов (клинических, биохимических, рентгенологических, микробиологических), этиологическая диагностика пневмоний до сих пор представляет определенные трудности [Демина Ю.В., 2014], вследствие чего в 50-70% случаев этиологический диагноз пневмонии остается не подтвержденным [Чучалин А.Г., 2010]. Создавшаяся негативная ситуация диктует необходимость поиска новых диагностических подходов для выявления *S. pneumoniae*, включая модификацию существующих серологических тестов и разработку современных молекулярно-биологических методов детекции. Одним из широко используемых методов, не требующих выделения возбудителя, является латекс-агглютинация, однако быстроту получения результата и простоту теста нивелирует его сравнительно низкая специфичность и высокая стоимость анализа. Способы выявления пневмококковых антигенов с помощью реакций встречного иммуноэлектрофореза, иммунофлюоресцентного и иммуноферментного анализов не нашли широкого применения в силу высокой стоимости, трудоемкости и относительно недостаточных параметров чувствительности и специфичности. В настоящее время в клинической практике нашей страны среди молекулярно-диагностических тестов нередко используется полимеразная цепная реакция (ПЦР). При этом ряд характеристик ПЦР: высокая чувствительность, возможность проведения анализа после начала антибактериальной химиотерапии, быстрота выполнения, определяют его преимущества в сравнении с другими методами. Вместе с тем, в медицинской деятельности за рубежом ПЦР - диагностика на пневмо- и аутолизину *S. pneumoniae* применяется ограниченно, поскольку чувствительность ее не превышает 82% по аутолизину и 89% по пневмолизину при минимальной специфичности 38% и 27%, соответственно [Catterall J.R., 1999]. Одним из наиболее перспективных неин-

вазивных методов диагностики пневмококковых инфекций является иммунохроматографический экспресс-тест. Ряд международных обществ уже рекомендует его в качестве дополнительного метода диагностики пневмококковой пневмонии, прежде всего у пациентов с тяжелым течением заболевания [Lim W.S., 2009; Harris A.M., 2014]. Между тем данные по использованию иммунохроматографического экспресс теста для верификации пневмококковых пневмоний в отечественной литературе весьма малочисленны, что требует его детального изучения с целью научного обоснования целесообразности использования иммунохроматографического анализа для диагностики пневмококковой пневмонии.

Недостаточно изученным остается вопрос о распространенности носительства *S. pneumoniae* среди различных групп взрослого населения, противоречивы сведения о внутригодовой динамике носительства *S. pneumoniae* [Marchissio P., 2001; Yagupsky P., 1998]. Представляет интерес вопрос взаимообусловленности носительства *S. pneumoniae* и заболеваемости ВП.

Неизвестен серотиповой состав *S. pneumoniae*, циркулирующих на большинстве территорий Российской Федерации, в том числе в отдельных регионах.

### **Цель работы.**

Оптимизация эпидемиологического надзора и контроля за внебольничными пневмококковыми пневмониями на основе углубленного изучения закономерностей развития эпидемического процесса и оценки эффективности мониторинга заболеваемости и лабораторной диагностики.

### **Задачи исследования:**

1. Провести эпидемиологический анализ заболеваемости и смертности от пневмоний в крупном промышленном центре Западного Урала, оценить действующую систему эпидемиологического надзора и контроля за внебольничными пневмониями.
2. Изучить распространенность пневмококковой пневмонии и носительства *S. pneumoniae* среди различных групп взрослого населения.
3. Провести серологическое типирование штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от больных и носителей.
4. Оценить диагностическую значимость иммунохроматографического экспресс-теста для верификации пневмококковых пневмоний.
5. Изучить безопасность, иммуногенность и профилактическую эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации медицинских работников.

6. Дать рекомендации по совершенствованию системы эпидемиологического надзора и контроля за внебольничными пневмококковыми пневмониями.

### **Научная новизна**

1. Дана характеристика эпидемиологических закономерностей распространения ВП и носительства *S. pneumoniae* в крупном промышленном центре Западного Урала. Впервые установлена осенне-зимняя сезонность носительства *S. pneumoniae*, коррелирующая с заболеваемостью ВП, определен серотиповой состав *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории г. Перми.

2. Получены новые данные, характеризующие распространенность пневмоний и носительства *S. pneumoniae* в когорте медицинских работников, научно обоснована целесообразность иммунизации их поливалентной полисахаридной пневмококковой вакциной.

3. Впервые в России подтверждена высокая специфичность, чувствительность и диагностическая значимость иммунохроматографического экспресс-теста, проведена апробация данного теста в клинических условиях для ранней диагностики пневмококковых пневмоний.

### **Практическая значимость работы**

1. В результате проведенных исследований по оценке проявлений эпидемического процесса пневмококковой пневмонии и эффективности системы эпидемиологического надзора и контроля оптимизировано информационно-аналитическое обеспечение эпидемиологического надзора:

- усовершенствован алгоритм учета и регистрации внебольничных пневмоний;
- научно обоснована регистрация случаев внебольничных пневмоний среди взрослых с учетом возрастной и социальной характеристики заболеваемости;
- обоснована необходимость внедрения в работу медицинских организаций иммунохроматографического экспресс-теста, который позволит увеличить этиологическую расшифровку внебольничных пневмококковых пневмоний.

2. Высокий уровень заболеваемости пневмониями и носительства *S.pneumoniae* у медицинских работников явились основанием для включения их в региональный календарь профилактических прививок для плановой иммунизации против пневмококковой инфекции.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования использованы:

- при подготовке проекта приказа Министерства здравоохранения Пермского края от 24.04.2015 г. № СЭД-34-01-06-251 «О совершенствовании учета больных пневмониями»;

- при составлении и разработке комплексного плана основных организационных, санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий по профилактике ВП на территории Пермского края на 2015-2017 гг., утвержденного 28 августа 2015 г.;

- при подготовке методических рекомендаций «Применение иммунохроматографического экспресс-теста для диагностики внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии» (Пермь, 2015), которые внедрены в работу медицинских организаций Пермского края;

- при разработке регионального календаря профилактических прививок Пермского края (Пермь, 2015).

Основные положения, изложенные в диссертации внедрены в учебно-педагогический процесс кафедр эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования и инфекционных болезней ГБОУ ВПО Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами всех факультетов и слушателями факультета дополнительного последиplomного образования.

## **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (номер государственной регистрации темы 115030310051), в рамках государственного заказа «Научные основы обеспечения и эпидемиологические механизмы профилактики различных инфекционных заболеваний» (на 2012-2014 гг.) (№ госрегистрации 01.2.00709668).

Для достижения цели и решения поставленных задач использовалась общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего научного исследования использовался комплексный подход, включающий эпидемиологические, иммунологические, клиническо – лабораторные, молекулярно-биологические и статистические методы.

### **Положения выносимые на защиту**

1. Выявленные закономерности развития эпидемического процесса внебольничных пневмоний, включая носительство *S. pneumoniae*, свидетельствуют о приоритетности данной патологии на территории крупного промышленного центра Западного Урала и необходимости совершенствования существующей системы эпидемиологического надзора и контроля.

2. Иммунохроматографический метод характеризуется высокой специфичностью, чувствительностью и может быть рекомендован в качестве дополнительного экспресс-теста для ранней лабораторной диагностики пневмококковых пневмоний. Применение его в клинко-эпидемиологической практике позволяет повысить этиологическую расшифровку внебольничных пневмоний на 15%.

3. Уровни заболеваемости пневмониями и носительства *S. pneumoniae* среди медицинских работников превышают аналогичные показатели в популяции в целом, что является основанием для приоритетной иммунизации их против пневмококковой инфекции.

### **Личный вклад автора**

Автором лично в полном объеме выполнены все 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. Проведены исследования по оценке реактогенности, иммуногенности и профилактической эффективности полисахаридной поливалентной пневмококковой вакцины при иммунизации медицинских работников; сформулированы и обоснованы предложения по оптимизации систем эпидемиологического надзора и эпидемиологического контроля за пневмококковыми инфекциями.

Часть исследований, проведены совместно с доцентом кафедры инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета В.В. Николенко.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: заседаниях Пермского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Пермь, 2011, 2013); научной сессии молодых ученых ПГМА (Пермь, 2011, 2014); региональной кон-



ференции «Роль вакцинопрофилактики в современном мире» (Пермь, 2013); III Международном конгрессе по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (Москва, 2013); краевой научно-практической конференции в рамках Европейской недели иммунизации «Профилактика пневмококковой инфекции» (Пермь, 2014); III Междисциплинарном медицинском конгрессе Приволжского Федерального округа «Эффективное здравоохранение – залог здоровья общества» в рамках 20-й международной выставки «Медицина и здоровье-2014» (Пермь, 2014); Всероссийской научно-практической конференции специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с международным участием (Москва, 2014).

Диссертационная работа прошла экспертизу и апробацию на заседании межкафедрального научного координационного совета по проблемам общественного здоровья и санитарно-эпидемиологического обеспечения населения ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 9 от 29.06.2015).

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 13 печатных работах, включая 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 130 работ, из них отечественных 82 и зарубежных 48. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 22 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на базе кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного последипломного образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения России.

Эпидемиологический анализ заболеваемости пневмониями (многолетняя динамика и возрастная структура) был проведен по данным официальной статистики Пермстата с использованием отчетных форм №12 «Сведения о числе заболеваний зарегистрированных у больных, проживающих в районе

обслуживания лечебного учреждения» и №14 «Сведения о деятельности стационара» за 2003-2014 гг. на территории г. Перми.

Анализ смертности от пневмоний проведен по данным отчетной формы № С-51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за 2003-2013 гг.

Эпидемиологический анализ заболеваемости ВП с оценкой внутригодичной динамики, возрастной и этиологической структуры проведен по данным официальной статистики Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю (отчетные формы № 1 и № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») за 2011-2014 гг. Этиологическая структура ВП изучена так же по результатам специально организованного сплошного скринингово-бактериологического обследования пациентов, госпитализированных в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» (ГБУЗ ПК «ПККИБ») с диагнозом внебольничной пневмонии в 2010-2012 гг. (n=260).

Заболеваемость пневмониями медицинских работников изучена по данным Региональной информационно-аналитической персонифицированной медицинской системы «ПроМед» (РИАМС «ПроМед») за 2010-2013 гг. Распространенность внебольничных пневмококковых пневмоний установлена в ходе экспертной оценки историй болезни пациентов с поражением респираторного тракта, госпитализированных в ГБУЗ ПК «ПККИБ» в 2010-2013 гг. (n= 2286).

Распространенность носительства *S. pneumoniae* была изучена в 3-х группах населения: когорте доноров, как популяции характеризующей население в целом; среди курсантов Пермского военного института внутренних войск МВД России (ПВИ ВВ МВД), которые согласно данным литературы, рассматриваются как группа риска по носительству *S. pneumoniae* и медицинских работников, характеризующихся высоким уровнем заболеваемости по целому ряду инфекций, но не обозначенных ни в литературе, ни в нормативных документах, как группы риска по носительству *S. pneumoniae* (n=1318). Внутригодичная динамика носительства *S. pneumoniae* изучалась путем ежемесячного (в течение календарного года) выборочного бактериологического исследования назофарингеального содержимого одних и тех же контингентов указанных выше.

Серотиповой пейзаж *S. pneumoniae*, выделенных от больных и носителей, определяли путем типирования изолятов (n=44) методом ПЦР-серотипирования на базе лаборатории отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГУ «НИИ Детских инфекций» ФМБА России (г. Санкт-Петербург).

Диагностическая значимость иммунохроматографического теста при верификации пневмококковых пневмоний была изучена в два этапа. На первом этапе исследования была проведена оценка специфичности и чувствительности данного метода в сравнении с золотым стандартом – «бактериологическим методом исследования». Были сформированы две группы наблюдения: первую составили 33-и пациента с бактериологически подтвержденной пневмококковой пневмонией, вторую - 42-а больных с пневмониями другой этиологии: *Staphylococcus aureus* ( $40,5 \pm 7,5\%$ ), *Mycobacterium tuberculosis* ( $23,8 \pm 6,5\%$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $16,7 \pm 5,7\%$ ), *Moraxella catarrhalis* ( $7,1 \pm 3,9\%$ ), *Haemophilus influenzae* ( $7,1 \pm 3,9\%$ ). Определение специфичности и чувствительности метода проводили с использованием четырехпольной таблицы [Покровский В.И., Брико Н.И., 2013].

На втором этапе исследования экспресс-тест был апробирован на базе ГБУЗ ПК «ПККИБ» для этиологической расшифровки пневмоний у больных, госпитализированных в инфекционный стационар в 2010-2012гг. с диагнозом ВП, подтвержденным клинически и с помощью рентгенографии органов грудной клетки среди пациентов в возрасте 18-65 лет ( $n=260$ ).

Безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность поливалентной полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации медицинских работников была изучена в экспериментальном эпидемиологическом контролируемом исследовании, в котором приняли участие 269 добровольцев, рандомизированных в группу наблюдения (110 медицинских работников привитых против поливалентной полисахаридной вакциной) и две группы сравнения: 49 лиц, профессионально не связанных с медицинской деятельностью привитых против пневмококковой инфекции и 110 медицинских работников не привитых против пневмококковой инфекции. Группы были однородны по возрасту и состоянию здоровья.

Реактогенность вакцины оценивали по наличию и степени выраженности поствакцинальных реакций (как общих, так и местных) и поствакцинальных осложнений. Наблюдение за привитыми лицами осуществлял врач - терапевт в течение 30 минут после введения вакцины, в дальнейшем в течение 28 дней пациенты вели дневники самонаблюдения.

Безопасность вакцины оценивали на основании динамики изменения показателей гематологического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, а также по уровню в сыворотке крови IgE до иммунизации и спустя 28 дней после введения вакцины.

Иммуногенность вакцины оценивали путем определения в сыворотке крови IgG антител к смеси полисахаридов *S. pneumoniae*, входящих в состав вакцины, методом иммуноферментного анализа на твердофазном носителе до

иммунизации и спустя 28 дней после введения вакцины. Исследования проводились на базе лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАМН (г. Москва).

Профилактическую эффективность вакцины оценивали по количеству случаев заболевания бронхитами, синуситами, пневмониями в группе привитых и не привитых медицинских работников за 12 месяцев (6 месяцев до и 6 месяцев после вакцинации).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов компьютерных программ Microsoft Excel 2003, «BIOSTAT» для Windows (Microsoft), «Statistica 6.0». Вид распределения полученных признаков определяли с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении все показатели представлены в виде средней арифметической и ее ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность отличий определяли по критерию Стьюдента ( $t$ ). Различия между группами данных считали достоверными при  $p < 0,05$ . В случае, если распределение данных в выборке не могло характеризоваться как нормальное, рассчитывали медиану ( $Me$ ), квартили [ $Q1; Q3$ ] и квартильный размах. Достоверность отличий двух независимых выборок определяли по критерию Манна-Уитни. Если две зависимые выборки были распределены ненормально, то для их сравнения применяли тест Уилкоксона. При  $p < 0,05$  делался вывод о наличии статистически значимой разницы между сравниваемыми выборками.

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

Наличие связи между явлениями определяли с помощью коэффициента линейной корреляции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заболеваемость пневмониями населения крупного промышленного центра Западного Урала на протяжении последних 12 лет (2003-2014гг.) характеризовалась высокими показателями (среднемноголетний показатель составил  $564,5 \pm 21,5$ ) и тенденцией к стабилизации (среднегодовой темп убыли - 0,35%). В структуре заболеваемости пневмониями преобладало взрослое население -  $61,5 \pm 1,9\%$  ( $t=8,9$ ,  $p < 0,01$ ). Наибольший уровень заболеваемости был выявлен среди детей до 17 лет ( $1186,5 \pm 90,6$  на 100 000 населения данного возраста), превысивший заболеваемость взрослых в 2,8 раза ( $t=8,3$ ,

$p < 0,01$ ). Оценить заболеваемость пневмониями в разрезе отдельных возрастных групп населения по данным официальной статистики не представилось возможным, поскольку учет заболеваемости в разрезе отдельных возрастных групп не проводится.

Смертность от пневмоний за этот же период наблюдения характеризовалась умеренной тенденцией к снижению, со среднегодовым темпом убыли 2,91%. Среднемноголетний показатель составил  $32,7 \pm 1,2$  на 100 000 населения. Группами риска смертности от пневмоний явились лица в возрасте 60 лет и старше ( $85,42 \pm 4,3$ ), 50-59 лет ( $50,54 \pm 3,9$ ) и 40-49 лет ( $42,56 \pm 3,6$  на 100 000 населения данного возраста) показатель смертности среди которых в 2,6 раза ( $t=10,2$ ,  $p < 0,01$ ), 1,5 ( $t=4,4$ ,  $p < 0,01$ ) и 1,3 ( $t=2,5$ ,  $p < 0,05$ ) раза, соответственно, превысил таковой показатель среди населения в целом, а так же дети до года, уровень смертности среди которых составил  $31,67 \pm 3,1$  на 100 000 детей данного возраста и достоверно превышал показатель смертности среди детей до 14 лет ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что, не смотря на снижение показателей смертности среди населения в целом, в возрастных группах 1-4 года и 30-39 лет отмечались выраженная и средней выраженности тенденции смертности к росту со среднегодовым темпом прироста 44,7% и 3,43%, соответственно, что позволяет отнести эти возрастные группы к группам риска по смертности.

Оценка заболеваемости ВП по данным Роспотребнадзора в сопоставлении с заболеваемостью пневмониями по данным Пермстата за 2011-2014 гг. показала, что доля ВП в общей структуре заболеваемости пневмониями колебалась в отдельные годы от  $49,76 \pm 0,6\%$  до  $85,70 \pm 0,5\%$ , со среднемноголетним показателем  $60,3 \pm 0,6\%$ .

Между тем, сопоставление отчетных форм № 12, № 14 и № 2 показало, что регистрация пневмоний в данных формах осуществляется в соответствии с МКБ - 10, рубрики - J12-18. Поскольку из рубрик J12-18 исключены внутрибольничные пневмонии: врожденные (P23), аспирационные (БДУ - J69, новорожденного - P24, при анестезии - O29, O74, O89), следовательно, количество пневмоний, регистрируемых по линии Пермстата, и ВП, регистрируемых в системе Роспотребнадзора, должно быть одинаковым. Выявленные расхождения свидетельствуют о дефектах регистрации и диктуют необходимость совершенствования мониторинга заболеваемости в системе эпидемиологического надзора за ВП.

Заболеваемость ВП за 2011-2014гг. характеризовалась выраженной тенденцией к росту со среднегодовым темпом прироста 6,5%. Среднемноголетний показатель заболеваемости ВП составил  $388,6 \pm 33,3$  на 100 000 населения и достоверно не отличался от такового по РФ ( $p=0,346$ ). Оценка внут-

ригодовой динамики заболеваемости ВП за 2011-2014 гг. показала, что наиболее высокие показатели заболеваемости, превышающие верхний предел круглогодичной заболеваемости, были зарегистрированы в осенне-зимне-весенний период года (с октября по апрель), что совпадает с сезонностью гриппа [Полушкина А.В., 2012]. Среднегодовой среднемесячный уровень заболеваемости ВП составил –  $32,4 \pm 2,9$  на 100 000 населения, коэффициент сезонности составил – 71,6%, индекс сезонности – 2,5.

Этиологическая структура ВП, согласно официальной регистрации, за 2011-2014 гг. была установлена лишь в  $58,78 \pm 0,8\%$  случаев. Наибольшую долю занимали бактериальные ВП –  $98,82 \pm 0,2\%$ , пневмококковая пневмония составляла среди них лишь  $0,16 \pm 0,08\%$ , что противоречит литературным данным, о ведущей роли *S. pneumoniae* в развитии ВП. Специально организованное нами сплошное скрининговое исследование, проведенное на базе ГБУЗ ПК «ПККИБ» среди пациентов, госпитализированных с диагнозом ВП, позволило установить, что в  $44,0 \pm 8,6\%$  случаев развитие ВП было обусловлено *S. pneumoniae*. Полученные нами результаты послужили основанием для принятия управленческих решений по совершенствованию лабораторной диагностики ВП.

Изучение антигенной структуры *S. pneumoniae*, выделенных от больных и носителей, выявило 15 серотипов/групп (рис.1).

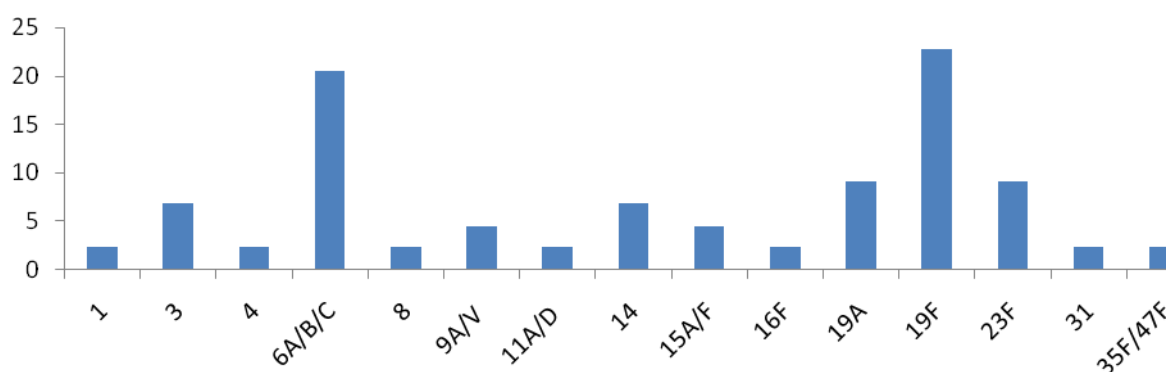


Рис. 1. Серотипы *S. pneumoniae* выделенные от больных и носителей в г. Перми в 2010-2014гг. (%)

Ведущими для нашей территории оказались серотип 19F (22,7 %) и серогруппа 6A/B/C (20,5%), а также серотипы 19A (9,1 %) и 23F (9,1 %). Серотипов 10A, 18С, 23А, встречающихся на территории Российской Федерации, в г. Перми не выявлено.

В целях совершенствования качества лабораторной диагностики внебольничных пневмококковых пневмоний мы провели исследование по оцен-

ке возможности использования для их диагностики иммунохроматографического экспресс-теста Vinox NOW. На первом этапе мы оценили специфичность и чувствительность экспресс - теста Vinox NOW при верификации пневмококковой пневмонии. Установлено, что диагностическая эффективность теста (доля правильных результатов теста) составила 88%. Показатель чувствительности теста составил 84,8%, специфичности - 90,5%.

Прогностическая ценность положительного результата иммунохроматографического экспресс-теста, или иными словами вероятность того, что на данный момент пациент действительно болен пневмококковой пневмонией составила - 86,9%. Отношение вероятности получения положительного результата теста у больного к вероятности положительного результата у здорового пациента составило 8,9.

Высокие критерии валидности экспресс-теста явились основанием для апробации теста в клинических условиях на базе ГБУЗ ПК «ПККИБ». Использование экспресс - теста позволило увеличить долю этиологически расшифрованных пневмококковых пневмоний на 15%: с помощью иммунохроматографического экспресс - теста антиген *S. pneumoniae* в моче был выявлен в 35,4±2,9% случаев, бактериологический метод позволил установить пневмококковую природу пневмоний лишь в 20,0±2,0% случаев ( $\chi^2=5,9$ ,  $p=0,015$ ).

Группой риска заболеваемости ВП явились дети 1-2 лет, 3-6 лет и до года. Среднемноголетний уровень заболеваемости в данных возрастных группах составил 1440,9±75,1, 1386,6±56,5 и 1339,5±100,2 на 100 000 населения данного возраста, соответственно, в 3,4-3,7 раза превысив заболеваемость совокупного населения ( $p<0,05$ ). Заболеваемость детей 7-14 лет была достоверно ниже, однако также в 1,6 раза превышала заболеваемость совокупного населения ( $p<0,05$ ). Мониторинг проявлений эпидемического процесса ВП в действующей системе эпидемиологического надзора не предусматривает оценку заболеваемости и смертности в отдельных возрастных группах взрослого населения, между тем, высокие показатели смертности от пневмоний в возрастных группах 40-49 лет, 50-59 лет, 60 лет и старше, выявленные нами в ходе исследования, диктуют необходимость дифференцированной оценки в этих возрастных группах заболеваемости и смертности от ВП.

Мониторинг данных официальной статистики ВП, как известно, не предусматривает учет заболеваемости в различных социальных группах, что для организации системы профилактических и противоэпидемических мероприятий чрезвычайно важно.

Анализ заболеваемости пневмониями медицинских работников в г. Перми за 2010-2013гг. согласно данным РИАМС «ПроМед» показал, что среднемноголетний показатель заболеваемости составил 622,7±10,1 на

100 000 медицинских работников, и в 1,7 раза превысил показатель заболеваемости среди взрослого населения ( $t=4,3$ ,  $p<0,05$ ). Установлено, что врачи болеют пневмониями в 1,6 раза чаще, чем средний медицинский персонал ( $t=3,3$ ,  $p<0,05$ ). Оценка распространенности пневмококковых пневмоний среди медицинских работников, проведенная на основании экспертизы 2286 историй болезни пациентов госпитализированных в один из крупных стационаров города на протяжении 4 лет выявила, что доля медицинских работников в общем числе госпитализированных с пневмококковой пневмонией составила  $4,2\pm 1,1\%$ . Экстраполируя полученные данные на все стационары города Перми, с учетом удельного веса госпитализированных с ВП - 79% и общей численности медицинских работников на изучаемой территории, расчетный показатель заболеваемости пневмококковыми пневмониями составил  $544,7\pm 6,9$  на 100 000 медицинских работников.

Сравнительная оценка уровня носительства *S. pneumoniae* в различных группах населения показала, что уровень носительства *S. pneumoniae* у медицинских работников составил  $21,4\pm 3,5\%$ , превысив в 2,3 раза уровень носительства среди доноров крови ( $9,3 \pm 2,0 \%$ ) ( $p< 0,05$ ) и достоверно не отличался от такового в такой группе риска по пневмококковой инфекции как курсанты внутренних войск ( $16,0\pm 5,1\%$ ) ( $p>0,05$ ). Оценка распространенности носительства *S. pneumoniae* среди медицинского персонала отделений различного профиля выявила, что более высокий уровень носительства был выявлен у медицинских работников инфекционного ( $44,1\pm 4,2\%$ ), реанимационного ( $28,6\pm 3,8\%$ ) отделений, а также клинико-диагностической лаборатории ( $23,8\pm 3,6\%$ ) ( $p< 0,05$ ).

Изучение уровня носительства *S. pneumoniae* среди взрослого населения во внутригодовой динамике показало, что уровень носительства *S.pneumoniae*, превышающий среднегодовой показатель, отмечался с сентября по март. Сопоставление циркуляции *S. pneumoniae* во внутригодовой динамике с заболеваемостью ВП в ежемесячном разрезе выявило наличие прямой сильной корреляционной связи с коэффициентом корреляции  $r=0,73$  ( $p<0,01$ ). При этом было установлено, что рост уровня носительства опережал рост заболеваемости ВП на 1 месяц, что указывает на значимость носительства *S. pneumoniae* в формировании заболеваемости ВП (рис.2).





Рис.2. Внутригодовая динамика носительства *S. pneumoniae* (в %) и заболеваемости ВП (в показателях на 100 000 населения) среди населения г. Перми.

Высокий уровень заболеваемости пневмониями и носительства *S.pneumoniae* среди медицинских работников явились основанием для иммунизации их против пневмококковой инфекции. Согласно данным литературы, медицинские работники рассматриваются как когорта, характеризующаяся иммунологической компроментацией и аллергизацией [Храпунова И.А., 2004; Сисин Е.И., 2009], что и явилось основанием для оценки безопасности и эффективности специфической профилактики в данной профессиональной группе.

Сравнительная оценка реактогенности поливалентной полисахаридной вакцины у привитых медицинских работников и лиц, профессионально не связанных с медицинской деятельностью, выявила достоверные различия в частоте поствакцинальных реакций. В группе медицинских работников доля лиц с поствакцинальными реакциями составила  $47,6 \pm 4,1\%$ , что в 3,9 раза выше, чем в группе не медицинских работников, что подтверждает принадлежность их к группе лиц с измененным иммунологическим фоном. Выявлены достоверные различия и в интенсивности поствакцинальных реакций. Если в группе сравнения были зарегистрированы местные реакции только легкой степени выраженности, то у 3 ( $2,7 \pm 1,3\%$ ) медицинских работников были отмечены местные реакции средней степени выраженности. Общие реакции были выявлены у 10 ( $9,1 \pm 2,3\%$ ) медицинских работников и только у 1 ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) привитого группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Местных и общих реакций тяжелой степени, а также поствакцинальных осложнений в процессе наблю-

дения выявлено не было, что свидетельствует о хорошей переносимости полисахаридной вакцины медицинскими работниками.

Показатели общего и биохимического анализов крови и анализа мочи как в группе наблюдения, так и в группе сравнения, соответствовали нормативным значениям и не имели достоверных различий до и после вакцинации, что указывает на высокий профиль безопасности вакцины при иммунизации медицинских работников.

Оценка аллергизирующего действия вакцины показала, что средние значения исходного уровня общего IgE в крови у привитых лиц в обеих группах находились в пределах физиологической нормы. Однако, в группе медицинских работников среднее значение сывороточного IgE в 1,7 раза превышало исходное значение IgE в группе сравнения ( $71,0 \pm 5,6$  МЕ/л против  $41,1 \pm 4,1$  МЕ/л) ( $p < 0,05$ ), что указывает на латентную сенсibilизации организма медицинских работников. Динамическое наблюдение за привитыми лицами в процессе иммунизации не выявило изменений показателей общего IgE, в обеих группах, что свидетельствует об отсутствии у вакцины аллергизирующих свойств.

Установлена высокая иммунологическая эффективность поливалентной полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации медицинских работников. Концентрация специфических антител после профилактической прививки как в группе медицинских работников, так и в группе сравнения увеличилась в 2,3 ( $t=9,3$ ,  $p=0,000$ ) и 2,4 ( $t=5,2$ ,  $p=0,000$ ) раза соответственно. Уровень специфических антител после вакцинации в группе медицинских работников достоверно не отличался от такового в группе сравнения, что свидетельствует о том, что медицинские работники могут быть привиты по общей схеме, без медикаментозного сопровождения. Оценка содержания в крови медицинских работников IgG антител к антигенам *S. pneumoniae* спустя пять лет после иммунизации показали, что средняя геометрическая титра антител (СГТА) снизилась в 2,3 раза, составив  $65,1 \pm 3,5$  у.е. и достоверно не отличалась от таковой до иммунизации. Дифференцированная оценка СГТА в возрастных группах 51-66 лет и 25-50 лет, через пять лет после иммунизации показала, что в возрастной группе 51-66 лет снижение титра антител по сравнению с возрастной группой 25-50 было более выраженным и составило 58,7 у.е. против 72,6 у.е., соответственно. Полученные данные позволяют рекомендовать через пять лет медицинским работникам старше 50 лет проведение ревакцинации против пневмококковой инфекции.

Установлена высокая профилактическая эффективность полисахаридной вакцины при иммунизации медицинских работников (рис.3).

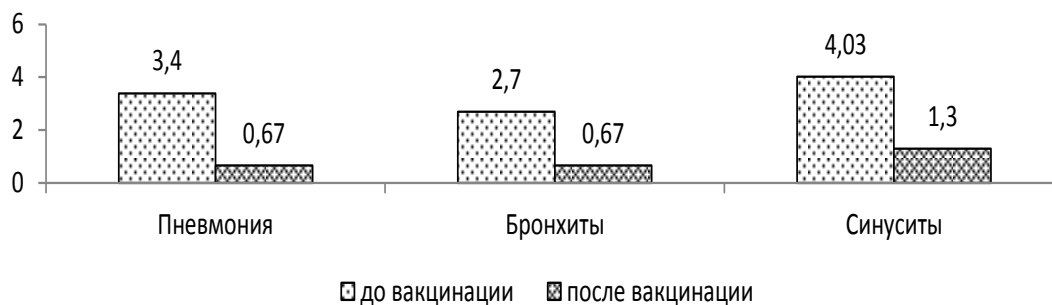


Рис. 3. Уровень заболеваемости пневмониями, бронхитами и синуситами среди привитых медицинских работников (на 100 человек)

Заболеваемость пневмониями снизилась на 80,3%, бронхитами на 75,2%, синуситами на 67,7%.

## ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость пневмониями на территории крупного промышленного центра Западного Урала в 2003-2014 гг. характеризовалась высокой интенсивностью ( $564,5 \pm 21,5$  на 100 000 населения) и тенденцией к стабилизации. Группой риска развития пневмоний явились дети до 17 лет, а также медицинские работники, заболеваемость пневмониями среди которых в 1,7 раза превышала заболеваемость взрослого населения. Многолетняя динамика смертности от пневмоний характеризовалась выраженной тенденцией к снижению, со среднегодовым темпом убыли 2,91%. Группами риска по смертности явились лица старше 40 лет и дети первого года жизни.

2. Заболеваемость ВП в 2011-2014 гг. колебалась от 304,4 до 453,8 на 100 000 населения и характеризовалась выраженной тенденцией к росту (среднегодовой темп прироста +6,5%) и осенне-зимне-весенней сезонностью (коэффициент сезонности составил – 71,6%). Группами риска заболеваемости ВП явились дети 1-2 лет, 3-6 лет и до года.

3. Выявлено несоответствие учета и регистрации ВП по данным Роспотребнадзора и Пермстата. Доля пневмококковых пневмоний по данным официальной статистики составила  $0,16 \pm 0,08\%$  случаев, что не соотносится с результатами специально организованного сплошного скринингового исследования, согласно которому доля внебольничной пневмококковой пневмонии составляла  $44,0 \pm 8,6\%$ .

4. Уровень носительства *S. pneumoniae* у медицинских работников в 2,3 раза превысил уровень носительства среди доноров и в 1,4 раза – среди курсантов ПВИ ВВ ВМД. Наибольший уровень носительства *S. pneumoniae* был

выявлен у сотрудников инфекционного и реанимационного отделений, а также клинико-диагностической лаборатории. Установлены осенне-зимне-весенняя сезонность носительства *S. pneumoniae* и прямая сильная связь ( $r=0,73$ ,  $p<0,01$ ) между уровнем носительства *S. pneumoniae* и заболеваемостью ВП во внутригодовой динамике, рост носительства опережал рост заболеваемости на 1 месяц.

5. Установлена циркуляция 15 серотипов/групп *S. pneumoniae*. Ведущими серотипами/серогруппами явились 19F (22,7 %), 6A/B/C (20,5%), 19A (9,1 %) и 23F (9,1 %). Серотипов 10A, 18C, 23A, циркулирующих на территории Российской Федерации, в г. Перми не выявлено.

6. Установлена высокая чувствительность (84,8%) и специфичность (90,5%) иммунохроматографического экспресс-теста при верификации внебольничных пневмококковых пневмоний. Применение его в клинической практике позволило увеличить этиологическую расшифровку внебольничных пневмококковых пневмоний на 15%.

7. Установлена безопасность (отсутствие патологических отклонений в показателях общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи в динамике иммунизации), высокая иммуногенность (фактор сероконверсии – 2,4) и профилактическая эффективность (заболеваемость пневмониями снизилась на 80,3%, бронхитами на 75,2%, синуситами на 67,7%) поливалентной полисахаридной вакцины при иммунизации медицинских работников.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Органам и учреждениям практического здравоохранения и Роспотребнадзора рекомендуется оптимизировать информационно-аналитическое обеспечение эпидемиологического надзора за ВП:

1. Проводить мониторинг заболеваемости внебольничными пневмококковыми пневмониями согласно усовершенствованному алгоритму учета и регистрации ВП, рекомендовано введение отдельной регистрации пневмококковых пневмоний среди медицинских работников и отдельных групп взрослого населения;

2. Для повышения этиологической расшифровки ВП, в целях верификации пневмококковых пневмоний использовать иммунохроматографический экспресс-тест в сочетании с бактериологическим методом исследования.

3. Включить в региональные календари профилактических прививок иммунизацию против пневмококковой инфекции медицинских работников, характеризующихся высоким уровнем заболеваемости пневмониями и носительства *S. pneumoniae*.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Голоднова, С.О. Анализ заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний на территории г. Перми за 2000-2008гг. /С.О. Голоднова, В.В. Семериков, В.В. Николенко // Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - 2010. – С.75
2. Голоднова, С.О. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации медицинских работников /С.О. Голоднова, В.В. Семериков, В.В. Николенко, Н.А. Метелкина, И.В. Фельдблюм// Инфекция и иммунитет. - 2011. - Т. 1. № 3. - С. 275-278.
3. Голоднова, С.О. Научное обоснование программ профилактики осложненных респираторных инфекций пневмококковой этиологии/ В.В.Николенко, И.В.Фельдблюм, Н.Н.Воробьева, С.О.Голоднова, Э.М.Динисламова, М.В.Боталова, М.В.Лачкова// Инфекционные болезни «Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням». – 2011. – С.271
4. Голоднова, С.О. Иммунохроматографический метод в диагностике пневмококковых заболеваний респираторного тракта / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева, И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова// Журнал инфектологии. - 2011. - Т. 3. № 4. - С. 102-104.
5. Голоднова, С.О. Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae* у больных с инвазивными клиническими формами / И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова, В.В. Семериков, В.В. Николенко, Ю.А. Захарова // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиология в XXI веке: новые горизонты профилактики». – 2013. – С.98
6. Голоднова, С.О. Распространенность и специфическая профилактика пневмококковой инфекции среди медицинских работников /С.О. Голоднова, И.В. Фельдблюм, В.В. Семериков, В.В. Николенко // Материалы III международного конгресса по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. – 2013. – С.43-44
7. Голоднова, С.О. Результаты серотипирования штаммов *Str.pneumoniae*, циркулирующих на территории г.Перми / И.В. Фельдблюм, В.В. Семериков, С.О. Голоднова, В.В. Николенко, Ю.А. Захарова, Н.Н. Воробьева // Здоровье семьи – 21 век: электронное периодическое издание. - 2013. - № 2. - С. 200-210. URL: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2013-2-15.pdf>
8. Голоднова, С.О. Распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* среди медицинских работников и оценка эффективности

вакцинопрофилактики /С.О. Голоднова, И.В. Фельдблюм, В.В. Семериков, В.В. Николенко, Ю.А. Захарова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2014. - № 1. - С. 50-54.

9. Голоднова, С.О. Медицинские работники как группа риска по пневмококковой инфекции / В.В. Николенко, И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова, Н.Н. Воробьева //Медицинский альманах. - 2014. - № 4 (34). - С. 30-34.

10. Голоднова, С.О. Опыт использования иммунохроматографического теста для диагностики пневмококковой пневмонии / В.В. Николенко, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, С.О. Голоднова, В.В. Семериков, А.В. Полушкина, К.А. Павроз// Журнал микробиологии,эпидемиологии и иммунобиологии.2015. №3. С18-24

11. Голоднова, С.О. Фагоцитарная активность лейкоцитов периферической венозной крови в отношении *S. pneumoniae* у медицинских работников / С.О. Голоднова, С.В. Слободчикова// Российский иммунологический журнал. - 2015. - №2. - С.215-217

12. Голоднова, С.О. Уровень и внутригодовая динамика носительства *S. pneumoniae* среди различных групп взрослого населения / И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова, В.В. Семериков // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. - №.5 – С.13-16.

13. Голоднова, С.О. Эпидемиологические проявления заболеваемости и смертности от пневмоний среди населения г. Перми / И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова, В.В. Семериков // Медицинский алфавит. – 2015. - №. 17(258)– С. 13-17.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВП – внебольничная пневмония

ГБУЗ ПК «ПККИБ» - Краевая клиническая инфекционная больница

МКБ-10 – международная классификация болезней

ПВИ ВВ МВД - Пермский военный институт внутренних войск МВД России

ПЦР-полимеразная цепная реакция

РИАМС «ПроМед» -Региональная информационно-аналитическая медицинская система «ПроМед»

СГТА – средняя геометрическая титра антител