

На правах рукописи



Протасова Ирина Николаевна

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
И СЕРОТИПОВОГО ПЕЙЗАЖА *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
НА ФОНЕ УНИВЕРСАЛЬНОЙ ВАКЦИНАЦИИ**

3.2.2. Эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Пермь 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Фельдблюм Ирина Викторовна

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Сидоренко Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

Ботвинкин Александр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии

Миндлина Алла Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, 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 Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана

Сафьянова Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.040.02 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.fcrisk.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.fcrisk.ru и www.vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Землянова Марина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Инфекционные заболевания, вызываемые пневмококком, являются глобальной проблемой ввиду широкой распространенности и высокого патогенного потенциала *Streptococcus pneumoniae* [Blasi F., 2012; Лобзин Ю.В., 2013; Чучалин А.Г., 2019; Брико Н.И., 2019; Greenberg D., 2018; Feldman C., 2020].

Данный микроорганизм присутствует в носоглотке 40-60% детей и 5-30% взрослых [Regev-Yochay G., 2004; Kelly M.S., 2018; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021]. Несмотря на то, что колонизация носоглотки пневмококком не всегда предшествует развитию заболевания, носительство является начальным этапом инфекционного процесса [Bogaert D., 2004, Tsaban G., 2017].

В качестве пускового фактора развития пневмококковых заболеваний обычно выступает острая респираторная вирусная инфекция (грипп, респираторно-синцитиальная инфекция) [Dagan R., 2002; Marks L.R., 2012]. Поражение вирусом эпителия дыхательных путей способствует интенсивной колонизации и инвазии бактерий, в том числе их аспирации в альвеолы [File T.M. Jr., 2004, Brooks L.R.K., 2018]. Распространение *S. pneumoniae* в пределах дыхательных путей приводит к развитию неинвазивных (поверхностных) воспалительных заболеваний – синусита, среднего отита, конъюнктивита, острого бронхита, внебольничной (небактериемической) пневмонии [Малеев В.В., 2013; Bergenfelz C., 2017; Chi H., 2018; Gessner B.D., 2019; Ботвинкин А.Д., 2022;]. Инвазивными пневмококковыми заболеваниями являются менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, эндокардит, артрит и другие. Инвазивные инфекции отличаются высокой летальностью и большим количеством осложнений [Brueggemann A.B., 2003; Брико Н.И., 2013; Wahl B., 2018; Королева И.С., 2020].

Степень разработанности темы исследования. Наиболее распространенными формами пневмококковой инфекции являются пневмония, менингит и острый средний отит [Сафьянова Т.В., 2014; Ежлова Е.Б., 2014; Баранов А.А., 2016; Feldman C., 2020]. Количественные и качественные проявления эпидемического процесса пневмококковой инфекции зависят от многих факторов, включая уровень и качество диагностики, организацию специфической профилактики, и различаются в различных федеральных округах и регионах нашей страны [Холодок Г.Н., 2012; Калиногорская О.С., 2015; Маянский Н.А., 2017; Романенко В.В., 2017; Муравьев А.А., 2019]. Существенной проблемой здравоохранения являются низкая информативность и качество эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией.

Высокая распространенность пневмококковой инфекции, многообразие клинических форм, высокая инвалидность и летальность в сочетании с отсутствием возможности эффективного воздействия на источник возбудителя инфекции и неконтролируемостью путей передачи обусло-

вили значимость вакцинопрофилактики в борьбе с данной инфекцией [Миндлина А. Я., 2014; Ежлова Е.Б., 2014; Куликов П.В., 2019].

В настоящее время к применению разрешены два типа пневмококковых вакцин: полисахаридные и конъюгированные [Berical A.C., 2016; Костинов М.П., 2018]. Данные препараты характеризуются высоким профилем безопасности и иммуногенности [Oosterhuis-Kafeja F., 2007]. Для специфической профилактики пневмококковой инфекции у детей используются конъюгированные вакцины, стимулирующие не только гуморальный, но и клеточный иммунный ответ [Gentile A., 2018; Cohen O., 2017; Triadou D., 2020]. Иммунопрофилактика взрослым проводится как конъюгированными, так и полисахаридными вакцинами [Чучалин А.Г., 2019; Кузин А.А., 2019; Isturiz R.E., 2019]. Мнения по тактике иммунизации взрослого населения в условиях массовой иммунизации детей весьма противоречивы.

Длительность массового применения пневмококковых вакцин ограничена в связи с разнообразием серотипов *S. pneumoniae* и возможностью их «переключения» – элиминации «вакцинных» типов и замещения их на «невакцинные» [Feikin D.R., 2013; Geno K.A., 2015; Жоголев К.Д., 2020,]. В результате специфической профилактики неизбежно происходит изменение серотипового пейзажа, и, как правило, резистентности популяции пневмококков [Nakano S., 2016; Жоголев К.Д., 2018; Ladhani S.N., 2018; Ludwig G., 2020]. Данная проблема требует проведения эпидемиологического и микробиологического мониторинга с целью своевременной коррекции и смены применяемых вакцинных препаратов. В РФ исследования по оценке серотипового состава циркулирующей популяции пневмококков и его изменению на фоне проводимой вакцинопрофилактики немногочисленны и не интегрированы в эпидемиологию пневмококковой инфекции. В настоящее время проводится многоцентровое проспективное исследование по изучению сероэпидемиологии пневмококков в РФ (программа SAPIENs). Результаты данного исследования показали значительный «серотиповой сдвиг»: почти половина типов пневмококков, выявленных у здоровых детей, относилась к «невакцинным» [Sidorenko S., 2020].

В современных условиях специфическая профилактика пневмококковой инфекции рассматривается не только как средство снижения заболеваемости и смертности, но и как элемент стратегии по снижению резистентности пневмококка к антибактериальным препаратам [Loo J.D., 2014; Majumder M., 2020; Buchy P., 2020]. Вопросы сравнительной оценки резистентности *S. pneumoniae* в различных субъектах РФ и ее изменений на фоне проводимой иммунизации являются актуальными и малоизученными.

Профилактическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции многократно доказана на примере разных стран и определяется приоритетно снижением показателей заболеваемости вакцинированных лиц инвазивными формами инфекции – менингитом и

септицемией [Palmu A.A., 2013; Tregnaghi M.W., 2014; Konklin L., 2014; Королева И.С., 2017]. Среди привитого населения снижается заболеваемость средним отитом, пневмонией, уменьшается распространенность носительства *S. pneumoniae* [Feikin D.R., 2013; Cohen O., 2017; Løvlie A., 2020]. Однако вопросы формирования популяционного иммунитета остаются спорными. По некоторым данным, высокий охват вакцинацией детей раннего возраста имеет «непрямой эффект» снижения заболеваемости и носительства в старших возрастных группах, главным образом, за счет элиминации «вакцинных» серотипов [Reinert R.R., 2008; Davis S.M., 2013, Richter L., 2019,]. Другие авторы приводят доказательства того, что ожидаемый «непрямой эффект» в данной ситуации выражен слабо: заболеваемость в старших возрастных группах, особенно среди пожилых, не имеет тенденции к снижению [Izurieta P., 2018; van der Linden M., 2019]. Между тем именно эти позиции во многом определяют стратегию и тактику рациональной иммунизации взрослого населения против пневмококковой инфекции в современных условиях.

Цель работы – изучить влияние специфической профилактики на эпидемиологические проявления заболеваемости детей и взрослых различными клиническими формами пневмококковой инфекции и серотиповой пейзаж *Streptococcus pneumoniae*.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку эпидемиологических проявлений заболеваемости населения основными клиническими формами пневмококковой инфекции в периоды до и после начала массовой иммунизации детей пневмококковыми вакцинами.
2. Оценить этиологическую роль пневмококка в формировании заболеваемости острым средним отитом, внебольничной пневмонией и гнойным бактериальным менингитом до и после начала массовой вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции.
3. Изучить влияние массовой иммунизации детей пневмококковыми вакцинами на заболеваемость на заболеваемость населения различными клиническими формами пневмококковой инфекции (популяционный эффект).
4. Провести сравнительную оценку серотипового состава популяции циркулирующих пневмококков до и после начала массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей (на примере изолятов, полученных от детей).
5. Выявить доминирующие генетические линии *S. pneumoniae* и их эпидемиологическую значимость до и после начала массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей (на примере изолятов, полученных от детей).
6. Оценить чувствительность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам до и после начала массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (на примере изолятов, полученных от детей).

Научная новизна. Получены новые знания о профилактической эффективности массовой универсальной иммунизации детей раннего возраста в отношении проявлений эпидемического процесса при различных клинических формах пневмококковой инфекции, как среди детей, так и взрослого населения.

Доказан профилактический эффект массовой иммунизации детей на заболеваемость пневмококковой инфекцией населения в целом (популяционный эффект).

Определена несостоятельность существующей системы эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией в условиях массовой иммунизации детей и селективной иммунизации взрослых.

Доказано влияние массовой иммунизации детей на серотиповой пейзаж и клональную структуру *S. pneumoniae*, циркулирующих среди детей.

Выявлены ведущие серотипы *S. pneumoniae*, имеющие эпидемиологическую значимость и обуславливающие развитие инвазивных клинических форм пневмококковой инфекции у детей.

Установлено влияние массовой вакцинопрофилактики на резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам.

Теоретическая и практическая значимость. *Теоретическое значение.* Полученные знания о пневмококковой инфекции на всех уровнях развития патологического процесса вносят существенный вклад в теоретические основы эпидемиологии инфекционных болезней и противоэпидемического обеспечения населения, расширяют представления о биологии возбудителей инфекционных заболеваний.

Практическая значимость работы заключается в обосновании включения конъюгированных пневмококковых вакцин в Национальный календарь профилактических прививок и региональный календарь прививок Красноярского края. Полученные результаты применяются в настоящее время для формирования стратегии вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции на территории Красноярского края, а также направлены в медицинские организации для использования с целью оптимизации тактики антибактериальной терапии инфекционных заболеваний пневмококковой этиологии у детей.

Результаты исследования по оценке профилактической эффективности универсальной иммунизации детей против пневмококковой инфекции являются основанием для внесения корректив в систему учета случаев пневмококковой инфекции (формы статистического наблюдения № 1 и № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») с отдельной регистрацией ведущих клинических форм (менингита, острого среднего отита и внебольничной пневмонии, подтвержденных лабораторно); в систему учета профилактических прививок (форма статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» и № 6 «Све-

дения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний») с регистрацией привитости групп риска, регламентированных Национальным календарем профилактических прививок и в систему микробиологического мониторинга с оценкой серотипов и антибиотикорезистентности циркулирующих штаммов *S. pneumoniae*.

Связь диссертационного исследования с тематикой государственных программ

Диссертационная работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы совместно с Тольяттинским государственным университетом (регистрационный номер НИОКТР 01201281879); Государственным заданием Министерства образования РФ по теме «Молекулярно-генетические исследования в клинической микробиологии и эпидемиологии», 2012-2015 гг.; Государственным заданием Министерства здравоохранения РФ по теме «Молекулярно-генетические основы патогенности и антибиотикорезистентности актуальных нозокомиальных и внебольничных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний различного генеза», 2015-2017 гг. и 2017-2019 гг. (регистрационный номер НИОКТР АААА-А18-118122990007-0); Государственным заданием Министерства здравоохранения РФ по теме «Молекулярно-генетические особенности актуальных возбудителей инфекционных заболеваний на территории Красноярского края», 2020-2022 гг. (регистрационный номер НИОКТР АААА-А20-120022190028-1).

Внедрение результатов работы. Обосновано включение конъюгированных пневмококковых вакцин в Национальный календарь профилактических прививок и региональный календарь прививок Красноярского края (информационное письмо № 2879 от 12.12.2013 г., акт о внедрении в деятельность министерства здравоохранения Красноярского края № 71-18915 от 06.12.2022 г.). Основные положения диссертационной работы нашли отражение в руководстве для врачей «Вакцинопрофилактика у детей и взрослых» (Москва, 2023).

Данные о влиянии массовой иммунизации детей раннего возраста на серотиповой пейзаж, клональную структуру и резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами на кафедре детских болезней с курсом ПО (акт внедрения № 03-22-10/130 от 17.01.2023), кафедре госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО (акт внедрения № 03-22-10/129 от 17.01.2023), кафедре микробиологии имени доцента Б.М. Зельмановича ФГБОУ ВО КрасГМУ имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого (акт внедрения № 03-22-10/12 от 17.01.2023), кафедре эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера (акт внедрения № 91 от 11.01.2023).

Методология и методы исследования. В соответствии с поставленной целью была спланирована методология диссертационного исследования. Решение поставленных задач вы-

полнено с помощью комплекса адекватных общенаучных, эпидемиологических, микробиологических (ПЦР, секвенирование) и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Массовая иммунизация детей грудного и раннего возраста против пневмококковой инфекции привела к существенному снижению заболеваемости детей бактериальным менингитом, острым средним отитом и евстахиитом. Снижение показателей заболеваемости взрослых бактериальным менингитом и отитом с уменьшением удельного веса тяжелых клинических форм является результатом популяционного эффекта вакцинации.

2. Рост заболеваемости внебольничной пневмонией во всех возрастных группах обусловлен отсутствием лидирующей этиологической роли *S. pneumoniae* и преобладанием других возбудителей.

3. Клиническое течение внебольничной пневмонии и острого гнойного среднего отита у привитых детей в сравнении с непривитыми характеризуется меньшей распространенностью характеризуется меньшей распространенностью патологического процесса и меньшей частотой осложнений, что приводит к сокращению сроков госпитализации.

4. Вакцинация конъюгированными пневмококковыми вакцинами обуславливает снижение уровня носительства *S. pneumoniae* в детской популяции с одновременным эффектом смены преобладающих серотипов и геновариантов возбудителя не только среди привитых, но и среди непривитых детей (популяционный эффект).

5. На фоне массовой иммунизации детей наблюдается снижение резистентности к антибактериальным препаратам штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих среди детей, за счет элиминации резистентных серотипов, входящих в состав конъюгированных вакцин.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность полученных результатов, основных положений, сформулированных выводов и рекомендаций определена использованием и аналитическим обобщением данных по изучаемой проблеме из открытых и проверяемых релевантных источников; комплексом общепризнанных способов сбора и обработки информации официального статистического наблюдения; соответствием используемых подходов к построению дизайна исследований, анализу и интерпретации результатов стандартным методам эпидемиологического анализа. Для решения поставленных задач использованы воспроизводимые последовательности действий и стандартизированные методы исследования, применяемые для научных доказательств и оценок в медицине. Достоверность полученных результатов базируется на убедительном объеме и длительности (с 2010 по 2019 гг.) проведенных эпидемиологических и микробиологических исследований.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований доложены на 49th Japanese Society of Bacteriology Chubu-Branch Meeting (г. Канадзава, Япония, 2012) (устный доклад); научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (г. Красноярск, 2012) (устный доклад); 2-й школе-семинаре «Поддержка развития внутрироссийской мобильности научных и научно-педагогических кадров путем выполнения научных исследований молодыми учеными и преподавателями в научно-образовательных центрах», (г. Тольятти, 2012) (устный доклад); The Japan-Russia International Workshop (г. Токио, Япония, 2013) (устный и постерный доклады); IV Сибирской конференции по антимикробной терапии (г. Красноярск, 2014) (устный доклад); XVI Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии (г. Москва, 2014) (постерный доклад); The 7th Pneumo Surveillance Summit (г. Стамбул, Турция, 2014) (постерный доклад); Российско-китайской научно-практической конференции по медицинской микробиологии и клинической микологии (XVIII Кашкинские чтения) (г. Санкт-Петербург, 2015) (постерный доклад); The 8th PneumoSummith (г. Вена, Австрия, 2015) (устный доклад); V Сибирском конгрессе «Человек и лекарство» (г. Красноярск, 2016) (устный доклад); XVIII Международном конгрессе МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии (г. Москва, 2016) (постерный доклад); Российско-Японский форум G-MedEx (г. Красноярск, 2016) (устный доклад); IV Национальном конгрессе бактериологов (Международный симпозиум «Микроорганизмы и биосфера» MICROBIOS-2018 (г. Омск, 2018) (постерный доклад); XXI Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии (г. Москва, 2019) (постерный доклад); 4-м Евро-Азиатском саммите специалистов по пневмококковой инфекции (г. Санкт-Петербург, 2020) (постерный доклад); XII Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии (г. Москва, 2020) (постерный доклад); Межрегиональной научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы антибиотикотерапии в постковидном формате изменившихся свойств экосистемы человек-микроб» (г. Омск, 2021) (устный доклад); 5-м Евро-Азиатском саммите специалистов по пневмококковой инфекции (г. Санкт-Петербург, 2021) (устный и постерный доклады); V международном медицинском инвестиционном форуме (г. Москва, 2021) (устный доклад); VIII Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (г. Москва, 2022) (устный доклад); XII Съезде Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (г. Москва, 2022) (устный доклад); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (г. Москва, 2022) (устный доклад); X Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (г. Москва, 2022) (устный доклад).

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (регистрационный номер НИОКТР 115101310013).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Инфекционные болезни. Фтизиатрия. Дерматовенерология» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 05-22 от 13 декабря 2022 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 43 печатные работы, из них 19 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, 3 монографии.

Объем и структура диссертации. Результаты диссертационной работы изложены на 311 страницах машинописного текста и иллюстрированы 41 таблицей, 137 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, включающего 306 источников, из которых 56 – отечественных, 250 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Личный вклад заключается в определении дизайна исследования, в том числе последовательности, методов и объемов исследований; в сборе, анализе и аналитическом обобщении результатов статистической обработки эпидемиологических исследований, в работе с историями болезни пациентов, участии в проведении бактериологических и молекулярно-генетических исследований, в формировании электронных баз данных; в формулировании основных положений, выносимых на защиту, выводов по результатам исследования; в разработке практических рекомендаций; подготовке публикаций. Доля личного участия автора в планировании, организации и выполнении исследования для решения поставленных задач составила 87%.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение включает актуальность и степень разработанности темы исследования; цель и задачи работы, основные положения, выносимые на защиту; показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость; представлена методология, материалы и методы исследования, степень достоверности и результаты апробации исследования, личный вклад автора, публикации, структура и объем работы.

В **первой главе** приведен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций по проблеме пневмококковой инфекции, включая ее эпидемиологию, социальную значимость, современные подходы к вакцинопрофилактике, вопросы формирования популяционного иммунитета, изменения серотиповой и клональной структуры *S. pneumoniae* на фоне массовой

иммунизации, а также роль вакцинопрофилактики в снижении заболеваемости и предотвращении распространения резистентности пневмококков к антимикробным препаратам.

Во **второй главе** представлены материалы и методы исследования.

Объектами исследования явились: пациенты (дети и взрослые) с различными клиническими формами пневмококковой инфекции, биологический материал, полученный от здоровых и больных детей, штаммы *S. pneumoniae*, полученные в процессе культуральных исследований, а также взаимосвязи между привитостью против пневмококковой инфекции и заболеваемостью (распространенностью носительства, серотиповым пейзажем *S. pneumoniae* и др.) (на примере территории Красноярского края).

Предметом исследования явился эпидемический процесс пневмококковой инфекции (на примере территории Красноярского края), в том числе заболеваемость различными клиническими формами пневмококковой инфекции (гнойный бактериальный менингит, болезни уха, внебольничная пневмония), включая ее проявления (многолетняя динамика, возрастная и клиническая структура) и детерминанты – биологический (*S. pneumoniae*) и социальный (привитость населения от пневмококковой инфекции) факторы эпидемического процесса.

Профилактическая эффективность вакцинопрофилактики на популяционном уровне была изучена в эпидемиологическом описательном исследовании на территории Красноярского края на основании сравнительной оценки эпидемиологических проявлений заболеваемости гнойным бактериальным менингитом, болезнями среднего уха и сосцевидного отростка и внебольничной пневмонией среди населения в целом и на группе пациентов госпитализированных в крупные стационары г. Красноярска в период до начала массовой иммунизации детей против пневмококковой инфекции (далее – довакцинальный период), (2010-2014 гг.) и в период массовой иммунизации детей против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок (далее – поствакцинальный период), (2015-2019 гг.) (Рисунок 1). Оценка эпидемиологических проявлений заболеваемости и привитости населения на территориальном уровне проведена по данным официальной статистики КГБУЗ «Красноярский краевой медицинский информационно-аналитический центр» и Управления Роспотребнадзора по Красноярскому краю за 10 лет.

Оценка клинико-эпидемиологических проявлений пневмококковой инфекции при различных клинических формах в до и поствакцинальные периоды на организменном уровне проведена на основании экспертизы историй болезни 2264 пациентов, госпитализированных в ведущие стационары г. Красноярска в 2011-2019 гг. Проанализировано 870 историй болезни детей, в том числе 355 – больных пневмонией, 340 – острым гнойным средним отитом, 175 – гнойным бактериальным менингитом и 1394 истории болезни взрослых, из них 1000 – больные

пневмонией, 221 – острым гнойным средним отитом, 173 – гнойным бактериальным менингитом (Рисунок 1).

Оценка профилактической эффективности конъюгированной пневмококковой вакцины в различных возрастных группах пациентов с различными клиническими формами ПИ проведена в условиях эпидемиологического аналитического когортного ретроспективного исследования («историческая когорта»). В группу наблюдения вошли 163 ребенка, привитые против пневмококковой инфекции, из них 96 детей, госпитализированных с диагнозом «Внебольничная пневмония» и 67 детей с диагнозом «Острый гнойный средний отит». Группу сравнения составили 532 ребенка, не привитые против пневмококковой инфекции, из них 259 с диагнозом «Внебольничная пневмония» и 273 с диагнозом «Острый гнойный средний отит».

Серотиповой пейзаж, клональная структура и резистентность пневмококков, циркулирующих в до- и поствакцинальный периоды, изучены в ходе микробиологических исследований, включающих бактериологическое исследование материала, полученного от здоровых и больных детей, госпитализированных с внебольничной пневмонией, острым гнойным средним отитом, острым тонзиллитом, гнойным бактериальным менингитом (Рисунки 1, 2). У выделенных чистых культур *S. pneumoniae* определяли чувствительность к антибактериальным препаратам. Далее из культур выделяли геномную ДНК, проводили определение серогруппы/серотипа с помощью ПЦР, генотипа с помощью мультилокусного сиквенс-типирования (MLST), выявляли генетические детерминанты резистентности с помощью ПЦР.

Исследовано 1354 образца биологического материала, отобранного у здоровых детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет 11 мес. 29 дней, 498 образцов – от здоровых детей в возрасте от 6 до 17 лет 11 мес. 29 дней и 416 клинических образцов, отобранных у пациентов в возрасте от 0 до 17 лет 11 мес. 29 дней, госпитализированных в стационары г. Красноярск с внебольничной пневмонией, гнойным бактериальным менингитом, острым тонзиллитом и острым гнойным средним отитом (Рисунок 2). Количество выделенных чистых культур *S. pneumoniae* составило 346, 53 и 70, соответственно.

Критериями включения являлись: при обследовании здоровых детей – лица женского и мужского пола в возрасте от 0 до 17 лет 11 мес. 29 дней, находящиеся в детских организованных коллективах (детские сады, школы), не имеющие острых инфекционных заболеваний на момент взятия образца; наличие информированного согласия родителей (законных представителей) для детей до 15 лет, самого ребенка в возрасте 15 лет и старше.

При обследовании больных детей – лица женского и мужского пола в возрасте от 0 до 17 лет 11 мес. 29 дней, госпитализированные с диагнозом «Гнойный бактериальный менингит», «Острый гнойный средний отит», «Острый тонзиллит», в возрасте от 6 до 17 лет 11 мес. 29 дней с диагнозом «Внебольничная пневмония»; взятие образца до начала антибактериальной

терапии в стационаре, наличие информированного согласия родителей (законных представителей) для детей до 15 лет, самого ребенка в возрасте 15 лет и старше.

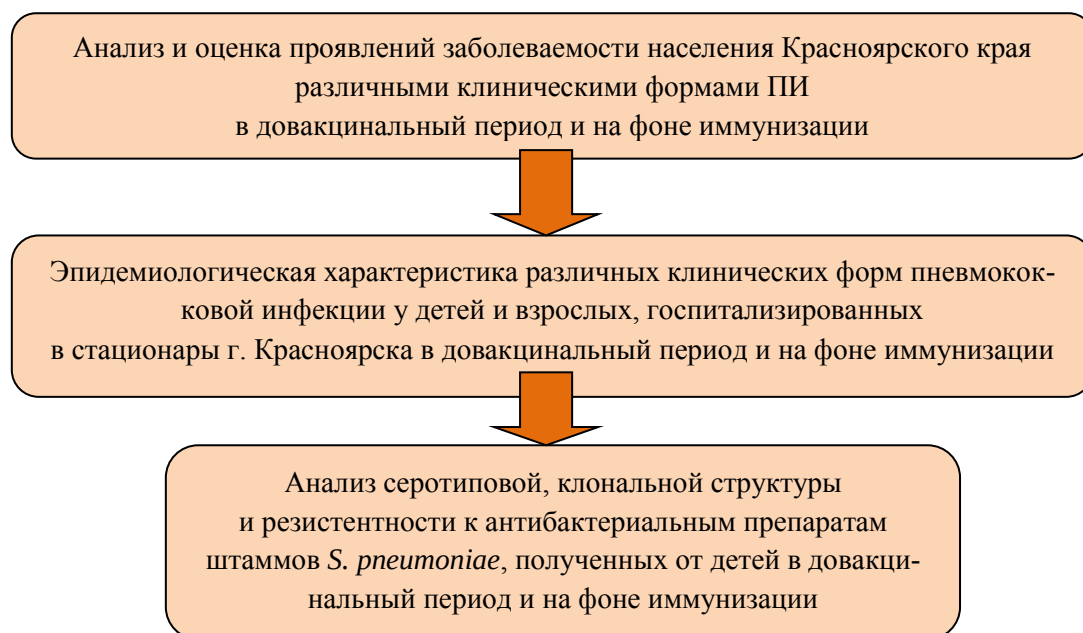


Рисунок 1 – Дизайн исследования



Рисунок 2 – Дизайн микробиологических исследований

Протокол исследований одобрен Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (протокол №59/2014 от 02.12.2014 г.).

Эпидемиологический анализ включал изучение количественных (интенсивность) и качественных (многолетняя динамика с оценкой внутренней тенденции и темпов роста/снижения, возрастная структура и интенсивность заболеваемости в отдельных возрастных группах, этиологическая структура) проявлений заболеваемости в разрезе трех клинических форм с использованием интенсивных и экстенсивных показателей. Состояние привитости оценивалось по данным форм статистического наблюдения №5 («Сведения о профилактических прививках») и №6 («Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний»).

Среднемноголетние показатели заболеваемости рассчитывались по принципу среднего арифметического. Статистическую значимость полученных среднемноголетних показателей рассчитывали с помощью средней ошибки (m) по формуле:

$$m = \pm \sqrt{\frac{pq}{n}}, \quad (1)$$

где p – величина показателя;

q для показателя в ‰ – $1000-p$, для показателя в ‰ – $100000-p$;

n – численность всего населения или населения соответствующего возраста.

Сравнение двух показателей с целью определения статистических значимых различий между ними проводили по формуле:

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{(m_{p_1}^2 + m_{p_2}^2)}}, \quad (2)$$

где p_1 – величина большего показателя;

p_2 – величина меньшего показателя;

m_{p_1} – средняя ошибка показателя p_1 ;

m_{p_2} – средняя ошибка показателя p_2 .

Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$ ($t \geq 2$) [Слободенюк А.В., 2015].

Тенденцию многолетней динамики заболеваемости определяли по методу наименьших квадратов, в соответствии с характером распределения заболеваемости по годам. Выравнивание динамического ряда проводили по формуле:

$$\bar{y}_1 = a + bx, \quad (3)$$

где $\bar{y}_1$ – показатель прямолинейной тенденции;

a – постоянная величина, характеризующая многолетний уровень заболеваемости;

b – переменная величина для каждого анализируемого года, формирующая угол наклона тенденции;

x – анализируемые временные интервалы.

Для количественной оценки тенденции рассчитывался средний темп прироста (снижения) по формуле:

$$T_{\text{пр.ср.}} = \frac{bK}{a} * 100, \quad (4)$$

где $K = 1$ при нечетном числе уровней ряда (показателей заболеваемости), $K = 2$ при четном числе уровней ряда;

a и b – показатели линейной зависимости, используемые при выравнивании ряда методом наименьших квадратов.

При $T_{\text{пр.ср.}}$ от 0 до $\pm 1\%$ заболеваемость расценивалась как стабильная, при $T_{\text{пр.ср.}}$ от ± 1 до $\pm 5\%$ тенденция считалась средневывраженной (умеренной), при $T_{\text{пр.ср.}} \geq 5\%$ – выраженной [Голоднова С.О., 2016].

Степень влияния охвата прививками на заболеваемость исследована с помощью корреляционно-регрессионного анализа.

Коэффициент корреляции рассчитывался по формуле:

$$R_{xy} = \frac{\sum xy}{\sqrt{\sum x^2 * \sum y^2}}, \quad (5)$$

где R_{xy} – коэффициент корреляции;
 x и y – коррелируемые ряды.

Сильная корреляционная связь соответствовала коэффициенту 0,7-1,0; средняя – 0,3-0,69; слабая – 0,01-0,29 (при отрицательной корреляции – указанные значения со знаком «–»).

Коэффициент детерминации рассчитывался по формуле:

$$R^2 = R_{xy}^2, \quad (6)$$

где R_{xy} – коэффициент корреляции.

Сильная связь соответствовала коэффициенту 0,7-1,0; средняя – 0,3-0,69; слабая – 0,01-0,29.

Оценка профилактической эффективности конъюгированной пневмококковой вакцины в различных возрастных группах пациентов с различными клиническими формами ПИ, подтвержденными лабораторно, проведена в репрезентативном выборочном эпидемиологическом аналитическом когортном ретроспективном исследовании («историческая когорта»). Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, вошедших в выборочное исследование, по основным признакам (пол, возраст) была сопоставима с популяцией населения в целом.

Бактериологические исследования проводились в соответствии с приказом №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Выделенные культуры хранили при температуре -80°C в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина. Чувствительность культур *S. pneumoniae* к 11 антибактериальным препаратам (ок-

сациллину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, доксициклину, норфлоксацину, триметоприм-сульфаметоксазолу, ванкомицину, хлорамфениколу, линезолиду и рифампицину) исследовали диско-диффузионным методом в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» и рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). В случае выявления резистентности к вышеперечисленным антибиотикам проводилось определение МПК с помощью Е-тестов (bioMerieux, Франция). В качестве контроля использовался штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Молекулярно-генетические методы включали ПЦР-исследование ДНК, выделенной из культур *S. pneumoniae*, на наличие маркерных генов *cpsA* (фрагмент гена, кодирующего синтез капсулы) и *lytA* (фрагмент гена, кодирующего пневмококковый аутолизин) [Abdeldaim G., 2010]. Серотип *S. pneumoniae* определяли с помощью мультиплексной ПЦР, используя 40 пар праймеров [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)]. В качестве контролей использовали ДНК *S. pneumoniae* серотипов 23F, 19F, 6A, 6B, 19A, 14, 18C, 15A, 12F, 5, 7F, 3, 9V, 1, предоставленную отделом молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

В процессе мультилокусного сиквенс-типирования штаммов *S. pneumoniae* проводилась детекция и секвенирование фрагментов 7 генов «домашнего хозяйства», кодирующих ферменты, необходимые для осуществления жизненно важных биохимических реакций в бактериальной клетке: *aroE* (шикимат дегидрогеназа), *gdh* (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа), *gki* (глюкокиназа), *recP* (транскетолаза), *spi* (сигнальная пептидаза I), *xpt* (ксантин фосфорибозилтрансфераза), *ddl* (D-аланин-D-аланин лигаза). Анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения Finch TV (версия 1.4.0) и BioEdit Sequence Alignment Editor (версия 7.1.3.0). Аллельный профиль (сиквенс-тип) *S. pneumoniae* определяли с помощью базы данных MLST, размещенной на вебсайте PubMLST. Принадлежность сиквенс-типов к определенным клональным комплексам определяли с помощью программы eBURST. Для графического отображения результатов использовали программу PHYLOViZ 2.0.

У всех изолятов *S. pneumoniae* с МПК пенициллина $>0,064$ мг/л проводили ПЦР-детекцию фрагментов генов, кодирующих «нормальные» (неизмененные) пенициллинсвязывающие белки ПСБ: *pbp1a*, *pbp2x* и *pbp2b* [Nagai K., 2001]. Штаммы пневмококка, демонстрирующие устойчивость к эритромицину и клиндамицину, тестировали на наличие генов резистентности к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В по методике Reinert R.R., Sidorenko S.V., 2008. Ген резистентности к тетрациклину *tet(M)* выявляли у изолятов, устойчивых к данному препарату [Poyart C., 2003].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0. Количественные признаки были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Стандартное отклонение рассчитывалось по формуле:

$$\sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{(n-1)}}, \quad (7)$$

где $\bar{x}$ – выборочное среднее;
 n – размер выборки.

Качественные признаки были представлены в виде абсолютных чисел и долей (%).

Выбор методов статистической обработки результатов производился на основе оценки характера распределения признаков. Для определения достоверного различия дисперсий признаков в сравниваемых группах применялся критерий Фишера. При нормальном распределении оценка статистической достоверности значимости гипотез проводилась с использованием параметрического критерия – t-критерия Стьюдента (гомоскедастического при равенстве дисперсий, гетероскедастического при их неравенстве). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

При отсутствии нормальности распределения использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей (%) использовали критерий хи-квадрат (χ^2) (степень свободы = 1). При частоте встречаемости признака менее 10 применялась поправка Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера (двусторонний). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

В главе 3 представлена эпидемиология инфекционных заболеваний, вызываемых *S. pneumoniae*, на фоне внедрения иммунопрофилактики пневмококковой инфекции. Многолетняя динамика заболеваемости населения гнойным бактериальным менингитом характеризовалась тенденцией к снижению (абсолютная убыль –0,004, среднемноголетний темп убыли –13,24%).

Среднемноголетний показатель заболеваемости в период массовой иммунизации ($0,018 \pm 0,003$) был значительно ниже среднемноголетнего показателя в довакцинальный период ($0,04 \pm 0,004$; $p = 0,003$). Темп снижения заболеваемости на фоне вакцинации по сравнению с довакцинальным периодом был более выражен и составил –10,59 против –8,42. Коэффициент корреляции между заболеваемостью гнойным бактериальным менингитом и количеством привитых против ПИ лиц составил –0,89, коэффициент детерминации 0,79 ($p = 0,001$), что свидетельствует о значительном влиянии проводимой иммунизации на заболеваемость бактериальными менингитами.

Среднемноголетний показатель заболеваемости детей за период 2010-2019 гг. составил $0,077 \pm 0,012$ (Рисунок 3). Наблюдалась выраженная тенденция заболеваемости к снижению со

среднемноголетним темпом $-10,39\%$. Темп снижения в поствакцинальном периоде был несколько ниже довакцинального ($-9,03\%$ против $-10,47$). Среднемноголетние показатели заболеваемости в довакцинальный период и на фоне иммунизации составили $0,097 \pm 0,014$ и $0,056 \pm 0,01$ ($p=0,049$). Коэффициент корреляции между заболеваемостью бактериальными менингитами и объемом проведенных профилактических прививок был отрицательным и составил $-0,93$, коэффициент детерминации $0,86$ ($p=0,003^{-1}$). Влияние вакцинопрофилактики на заболеваемость детей было более выраженным, чем среди населения в целом, что обусловлено, очевидно, прямым воздействием иммунизации на популяцию детей и преобладанием их в структуре заболеваемости гнойными бактериальными менингитами.

Среди взрослого населения среднемноголетний темп снижения заболеваемости был максимальным: $-16,57\%$. Среднемноголетний показатель, соответственно, был минимальным по сравнению с показателями в группе детей и среди населения в целом: $0,018 \pm 0,003$ (Рисунок 3), что иллюстрирует закономерность возрастного распределения заболеваемости гнойными бактериальными менингитами в целом. Среднемноголетний показатель заболеваемости взрослых в довакцинальный период в 3 раза превысил показатель поствакцинального периода; снижение заболеваемости было статистически значимым ($p=0,001^{-1}$). В 3 раза ниже были и темпы снижения заболеваемости в довакцинальный период: $-7,5$ против $-20,28$ на фоне массовой иммунизации детей.

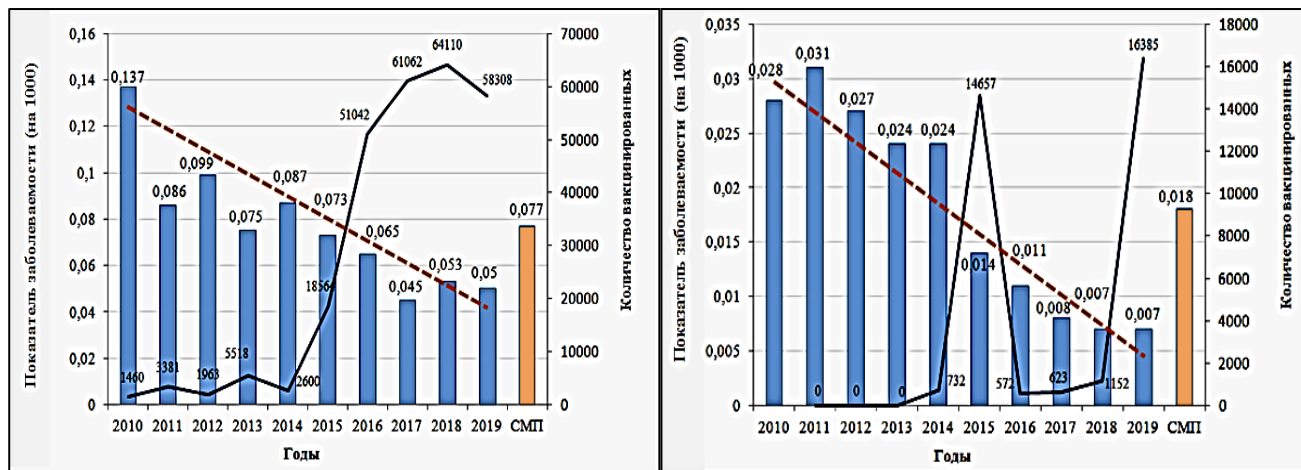


Рисунок 3 – Многолетняя динамика заболеваемости детей (слева) и взрослых (справа) гнойным бактериальным менингитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2011-2019 гг.
СМП – среднемноголетний показатель; пунктирная линия – прямолинейная тенденция многолетней динамики заболеваемости

Между тем, проведенный корреляционный анализ заболеваемости взрослого населения с числом привитых лиц не выявил значимого влияния иммунизации: коэффициент корреляции составил $-0,44$; коэффициент детерминации составил $0,19$ ($p=0,240$). Столь малые объемы иммунизации среди взрослого населения не оказали влияния на заболеваемость. Выявленное сни-

жение могло быть как следствием общей многолетней внутренней тенденции заболеваемости к снижению, так и следствием уменьшения источников инфекции среди детей в результате их иммунизации (популяционный эффект).

Заболеваемость населения острым средним отитом характеризовалась средним темпом убыли $-1,55\%$ (средневыраженная тенденция). Среднемноголетний показатель составил $8,48 \pm 0,05$. Темпы убыли в до- и поствакцинальный периоды различались более чем в 3 раза: $-0,79\%$ и $-2,47\%$. Между заболеваемостью и количеством привитых наблюдалась заметная обратная корреляция ($-0,77$); коэффициент детерминации составил $0,59$ ($p=0,015$).

У детей средний многолетний темп снижения заболеваемости составил $-1,51\%$, среднемноголетний показатель $27,8 \pm 0,23$ (Рисунок 4). Показатель заболеваемости на фоне вакцинации значительно снизился по сравнению с довакцинальным ($p=0,002$), а тенденция заболеваемости к росту сменилась тенденцией к снижению со среднегодовым темпом $-5,7\%$. Проведенный корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между заболеваемостью острым отитом и числом привитых против ПИ детей, коэффициент корреляции составил $-0,8$, коэффициент детерминации $0,64$ ($p=0,001$).

Заболеваемость взрослых острым средним отитом существенно снизилась и характеризовалась средним темпом убыли $-4,33\%$ (средневыраженная тенденция) (Рисунок 4).

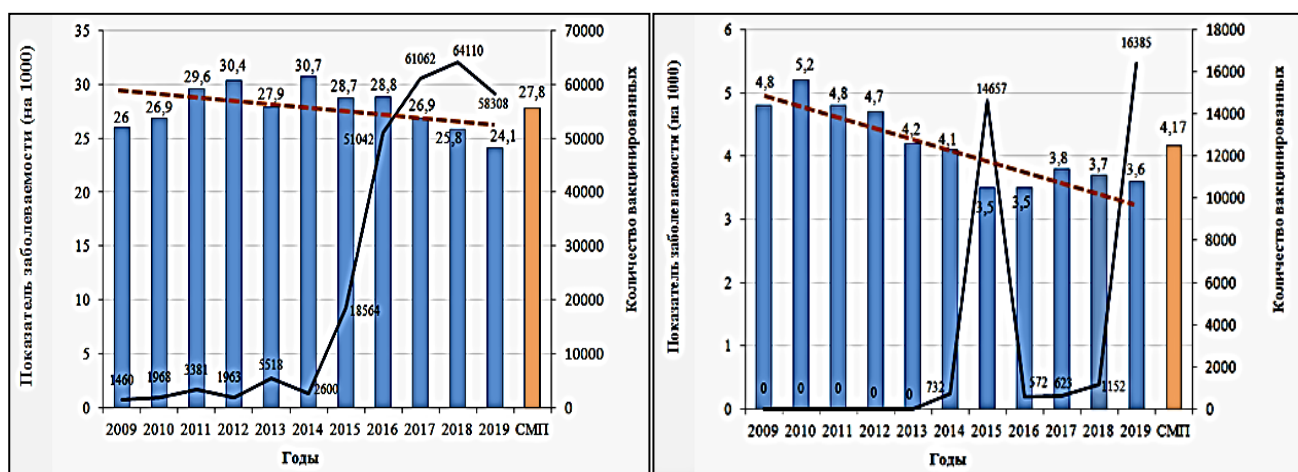


Рисунок 4 – Многолетняя динамика заболеваемости детей (слева) и взрослых (справа) острым средним отитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

Среднемноголетние показатели в довакцинальный и поствакцинальный периоды составили $4,6 \pm 0,04$ и $3,62 \pm 0,04$, соответственно, и статистически значимо различались между собой ($p=0,002^8$). Однако снижение заболеваемости отмечалось только в довакцинальный период ($-7,11\%$); на фоне иммунизации заболеваемость была стабильной. Корреляция между заболеваемостью взрослых и объемами проведенных профилактических прививок отсутствовала, коэффициент корреляции составил $-0,54$, коэффициент детерминации $0,29$ ($p=0,137$). Следовательно, вакцинопрофилактика взрослого населения не оказала влияния на заболеваемость в силу

малого количества привитых лиц. Снижение заболеваемости, как и при менингитах, явилось, очевидно, следствием сокращения числа источников инфекции среди детей.

Средний темп снижения заболеваемости евстахиитом всего населения составил $-1,5\%$. В последние годы (2017-2019) показатели заболеваемости были значительно ниже среднегогодового показателя. Между показателями заболеваемости и объемами профилактических прививок против ПИ наблюдалась сильная обратная корреляция: коэффициент корреляции составил $-0,88$; коэффициент детерминации $0,77$ ($p=0,002$). В довакцинальном периоде отмечался рост заболеваемости (темп прироста $2,92\%$), а в поствакцинальном – выраженное снижение (темп снижения -7%).

Заболеваемость детей евстахиитом характеризовалась выраженной тенденцией к снижению со средним темпом $-6,6\%$. Среднегодовой показатель составил $3,8 \pm 0,09$. Показатели в довакцинальный период ($4,24 \pm 0,09$) и на фоне иммунизации ($3,08 \pm 0,08$) существенно различались ($p=0,003^3$). Обратная корреляция показателей заболеваемости с числом привитых лиц была сильной: коэффициент корреляции составил $-0,83$, коэффициент детерминации $0,69$ ($p=0,006$). Темп снижения в поствакцинальном периоде был несколько выше, чем до начала вакцинации ($-12,41\%$ против $-9,38\%$). Заболеваемость взрослых характеризовалась стабилизацией со средним темпом прироста $0,03\%$ (Рисунок 5).

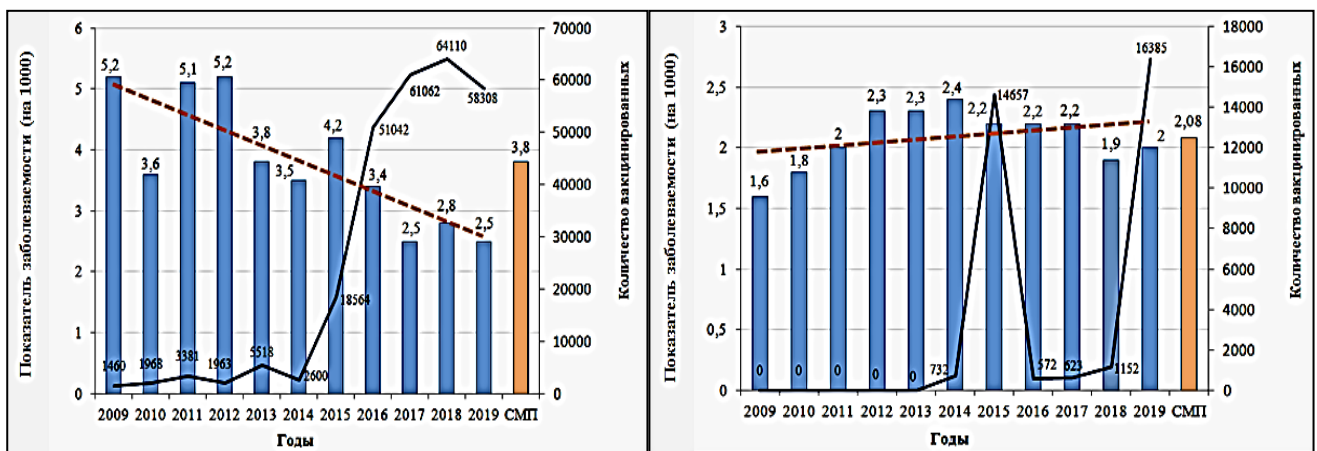


Рисунок 5 – Многолетняя динамика заболеваемости детей (слева) и взрослых (справа) евстахиитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

Заболеваемость внебольничной пневмонией не имела тенденции к снижению. Среднегодовой темп прироста заболеваемости всего населения за 2011-2019 гг. составил $4,5\%$. Максимальное увеличение показателя отмечалось в 2019 г. (Рисунок 6).

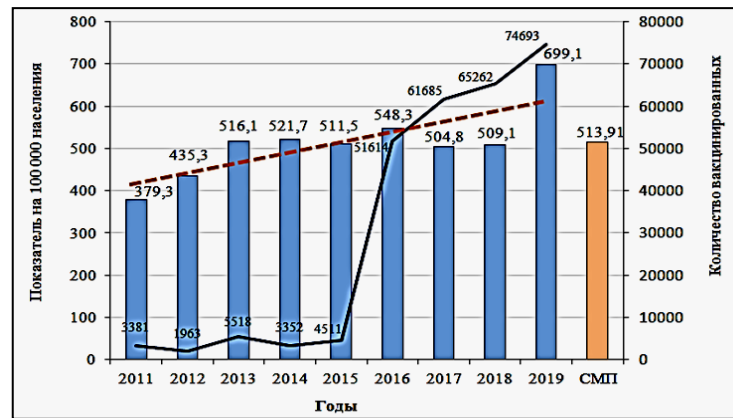


Рисунок 6 – Многолетняя динамика заболеваемости населения Красноярского края внебольничной пневмонией на фоне вакцинопрофилактики ПИ, 2011-2019 гг.

Заболеваемость ВБП детей характеризовалась выраженной тенденцией к росту со среднегодовым темпом прироста 7,94%. Среднемноголетний показатель на фоне вакцинации ($774,84 \pm 12,06$) был достоверно выше показателя довакцинального периода ($626,73 \pm 11,47$); $p=0,001^{-3}$. Темп прироста заболеваемости ВБП в довакцинальном периоде был высок и составил 13,89%; в поствакцинальном периоде он возрос в 1,8 раза и составил 24,44%.

Наиболее высокие показатели отмечались в возрастной группе 1-2 года, а наиболее низкие – в 15-17 лет. Темпы роста заболеваемости в разных возрастных группах зависели от охвата вакцинацией: у детей в возрасте 1-2 лет и 3-6 лет темпы роста были значительно ниже, чем в группах 7-14 и 15-17 лет (Таблица 1).

Таблица 1 – Корреляционная зависимость заболеваемости ВБП от охвата вакцинацией в различных возрастных группах детей

Возраст	До 1 г.	1-2 г.	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет
Заболеваемость ВБП, 2016-2019 гг. (показатель на 100 тыс.)	1007,90 873,90 734,50 882,50	1309,90 1291,50 1298,90 1747,50	840,70 887,10 850,30 1376,90	303,50 396,40 493,00 1185,50	267,20 353,30 509,10 1029,70
Охват вакцинацией, 2016-2019 гг., %	32,39 38,42 47,91 51,88	55,18 78,55 89,36 94,03	19,31 37,11 51,53 74,46	1,94 3,25 5,17 9,95	0,10 0,13 0,26 2,82
Коэффициент корреляции заболеваемости и охвата вакцинацией	-0,72	0,52	0,78	0,94	0,98
Средний темп роста/снижения заболеваемости, 2011-2019 гг., %	-0,45	4,39	6,54	12,80	12,72
Средний темп роста/снижения заболеваемости в довакцинальный период (2011-2014 гг.), %	10,89	6,00	6,15	-4,64	-3,82
Средний темп роста/снижения заболеваемости в поствакцинальный период (2015-2019 гг.), %	-5,89	9,35	15,90	46,18	45,26

Обращает на себя внимание резкое увеличение показателей в 2019 г. во всех возрастных группах, за исключением детей до 1 года, что и определило тенденцию к росту.

Рост заболеваемости, как показали результаты анализа, произошел за счет *M. pneumoniae*: согласно отчетной форме №2 доля микоплазменных пневмоний у детей в 2019 г. составила $\frac{1}{5}$ от всех зарегистрированных случаев бактериальной ВБП (373 из 1836); при этом в 2018 и 2020 гг. она не превышала $\frac{1}{9}$.

Заболеваемость взрослых также увеличилась (Рисунок 7), однако за весь период наблюдения среднемноголетний темп прироста был в 2,5 раза ниже, чем у детей, и составил 3,09%. Заболеваемость до начала массовой иммунизации была ниже, чем на ее фоне ($436,9 \pm 4,37$ и $504,06 \pm 4,71$; $p=0,005^3$).

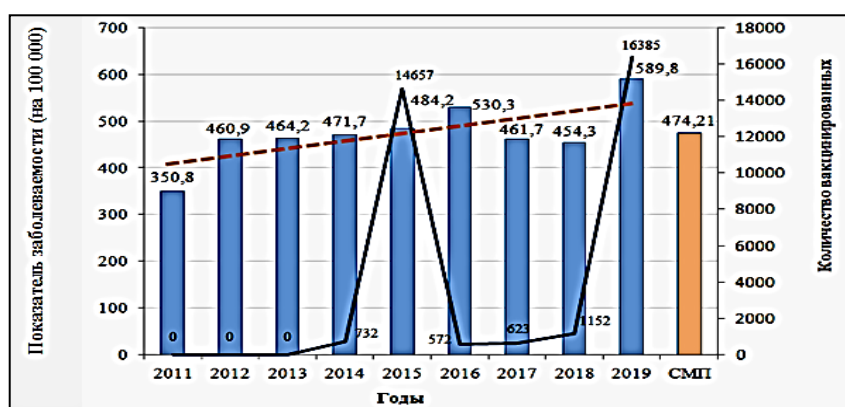


Рисунок 7 – Многолетняя динамика заболеваемости взрослых внебольничной пневмонией на фоне вакцинопрофилактики ПИ, Красноярский край, 2011-2019 гг.

Процент этиологической расшифровки ВБП в последние годы увеличился, но продолжал оставаться низким: в 2017-2019 гг. он составил 18-20,3%. Частота выявления пневмококка при ВБП была невысока и составляла 0,9-9,1% от всех этиологически расшифрованных случаев, что говорит о малоинформативной этиологической диагностике. В 2019 г. отмечался резкий рост (в 1,7 раза) числа бактериальных пневмоний за счет *M. pneumoniae*.

В главе 4 дана эпидемиологическая характеристика основных клинических форм пневмококковой инфекции у детей, госпитализированных в стационары г. Красноярска в довакцинальный период и на фоне иммунизации. В период с 2011 по 2019 гг. было госпитализировано 125 больных с диагнозом «Гнойный бактериальный менингит», из них 69 человек (55,2%) – в довакцинальном периоде и 56 (44,8%) – на фоне вакцинации. Среднегодовое количество госпитализированных детей значительно снизилось на фоне иммунизации против ПИ: с $17,25 \pm 1,89$ до $11,2 \pm 1,58$ ($p=0,049$). Средний возраст больных составил $3,39 \pm 0,3$ года, не различаясь в периоды до начала массовой иммунизации и на ее фоне. Летальность была невелика, составив 2,9% в довакцинальном периоде и 1,78% в поствакцинальном, и не имела значимых различий ($p=0,686$). Никто из пациентов не был вакцинирован против пневмококковой инфекции.

Этиология ГБМ была установлена у 52,8% больных, из них в 43,48% в довакцинальном периоде и в 64,29% на фоне иммунизации ($p=0,020$), что обусловлено, очевидно, улучшением микробиологической диагностики. Как до начала массовой иммунизации, так и на ее фоне ведущая этиологическая роль принадлежала *S. pneumoniae*, составив 30 и 41,67%, соответственно; статистически значимых различий не отмечалось. Второе место в структуре возбудителей принадлежало *Haemophilus influenzae* (20 и 30,56% в довакцинальном периоде и на фоне иммунизации, соответственно), третье – *Streptococcus agalactiae* (26,67 и 16,67%, соответственно). Другие микроорганизмы (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*) выявлялись в единичных случаях.

Средний возраст больных ПМ составил $3,45 \pm 1,08$ года, почти половина детей (45,83%) были младше 1 года. Длительность госпитализации при ПМ в среднем составила $38,41 \pm 2,68$ койко-дня, и не имела значимых различий в до- и поствакцинальных периодах. У большинства больных (87,5%) пневмококковый менингит протекал в тяжелой форме. Доля тяжелых менингитов в до- и поствакцинальных периодах была равноценна (88,89 и 86,67%, соответственно).

В течение 2011-2019 гг. в стационар поступил 2981 ребенок с диагнозом «Острый гнойный средний отит» (ОГСО), средний возраст – $5,2 \pm 0,26$ года. Среднегодовое число госпитализированных детей составило $331,22 \pm 21,57$, существенно не различаясь в до- и поствакцинальном периоде: $338,75 \pm 17,79$ против $325,2 \pm 38,28$ ($p=0,760$). Удельный вес случаев ОГСО, осложненных мастоидитом, составил 3,89% от общего числа больных. На фоне вакцинации произошло резкое снижение доли мастоидитов: с 5,09% до 2,89% ($p=0,002$). Среднегодовое количество случаев мастоидита также значительно уменьшилось: с $17,25 \pm 2,62$ в довакцинальный период до $9,4 \pm 1,8$ в поствакцинальный ($p=0,048$).

Проанализировано 340 историй болезни пациентов с ОГСО, что составило $\frac{1}{9}$ от общего количества детей, госпитализированных с данным диагнозом за период 2011-2019 гг. Ошибка выборки составила $\pm 5\%$ при доверительном уровне 95%. Средний возраст детей составил $4,8 \pm 0,4$ года. Среднее количество койко-дней составило $10 \pm 1,2$, существенно различаясь в до- и поствакцинальных периодах ($10 \pm 0,4$ и $8 \pm 0,8$; $p=0,032$).

На фоне иммунизации распространенность двусторонних отитов уменьшилась с 35,39 до 25,11% ($p=0,048$), мастоидитов – с 7,96% до 2,64% ($p=0,024$).

Бактериологическое исследование отделяемого среднего уха было выполнено у 72,35% больных (Таблица 2), из них этиология установлена в 74,39% случаев. Доля случаев с неустановленной этиологией в 2015-2019 гг. была существенно ниже (35,8 против 20,61% ($p=0,010$)). Удельный вес *S. pneumoniae* в структуре возбудителей статистически значимо не изменился.

Из 340 больных ОГСО лишь 19,71% (67 детей) были вакцинированы против пневмококковой инфекции. Клиническое течение отита у привитых характеризовалось меньшей распро-

страненностью процесса (односторонним поражением среднего уха) и отсутствием осложнений в виде мастоидита. Длительность госпитализации детей, вакцинированных против ПИ, сократилась с $10 \pm 0,29$ до $9 \pm 0,18$ койко-дней ($p=0,004$). Этиологическая роль пневмококка в развитии ОГСО у привитых составила 2,99% против 16,48% у непривитых ($p=0,004$).

Таблица 2 – Этиологическая структура ОГСО у детей (n=183)

Возбудитель	Довакцинальный период (n=52)		На фоне иммунизации (n=131)	
	Количество случаев обнаружения	%	Количество случаев обнаружения	%
<i>S. pneumoniae</i>	19	36,54	36	27,48
<i>S. pyogenes</i>	12	23,08	24	18,32
<i>P. aeruginosa</i>	14	26,92	12	9,16 $p^{1,3}=0,002$
<i>S. haemolyticus</i>	2	3,84	7	5,34
<i>M. catarrhalis</i>	0	0,00	12	9,16 $p^{1,3}=0,024$
<i>S. aureus</i> (MSSA)	5	9,62	10	7,63
<i>S. epidermidis</i> (MSSE)	0	0,00	7	5,34
<i>P. mirabilis</i>	0	0,00	2	1,53
<i>A. lwoffii</i>	0	0,00	2	1,53

В течение 2011-2019 гг. в стационар поступило 4270 больных с диагнозом «Внебольничная пневмония», из них 48,59% были госпитализированы в довакцинальный период и 51,41% – в поствакцинальный. У 8 больных (0,19%), госпитализированных в довакцинальный период, наступил летальный исход. На фоне иммунизации летальных исходов не отмечалось.

Среднегодовое число госпитализированных с внебольничной пневмонией детей достоверно различалось в периоды до начала массовой иммунизации и на ее фоне, составив, соответственно, $518,75 \pm 22,1$ и $439 \pm 23,22$ ($p=0,047$). Таким образом, массовая иммунизация детей раннего возраста против пневмококковой инфекции ассоциируется со снижением числа госпитализаций по поводу ВБП. Средний возраст больных с диагнозом ВБП составил $5,46 \pm 0,22$ года. На фоне иммунизации возраст госпитализированных детей достоверно снизился: с $5,98 \pm 0,22$ до $5,05 \pm 0,22$ ($p=0,003$).

В клинической структуре ВБП преобладали среднетяжелые формы, доля которых в период до вакцинации и на ее фоне практически не изменилась, составив 91,5% и 90,63%, соответственно. При этом среднегодовое число госпитализированных детей снизилось с $474,25 \pm 22,24$ до $397,6 \pm 21,05$ ($p=0,046$); среднее количество койко-дней оставалось неизменным – $11,78 \pm 0,13$. Доля больных тяжелой ВБП за весь анализируемый период составила 9%. Среднегодовое количество детей, госпитализированных с тяжелой формой ВБП, незначительно снизилось с $44,5 \pm 6,46$ до $41,4 \pm 5,34$ ($p=0,724$). Среднее количество койко-дней составило $26,95 \pm 1,75$.

Методом случайной выборки (систематический отбор по 30-40 историй болезни в год с шагом 12) отобрано и проанализировано 355 историй болезни. Ошибка выборки составила $\pm 4,98\%$ при доверительном уровне 95%. Средний возраст детей составил $6,64 \pm 0,28$, не различаясь с популяцией всех госпитализированных пациентов. Летальных исходов в исследуемой группе не отмечалось.

Удельный вес тяжелых внебольничных пневмоний в анализируемой группе существенно не различался, составив 5,94% в довакцинальном периоде и 8,24% – на фоне иммунизации. Средняя продолжительность госпитализации составила $22,72 \pm 2,17$ дней, незначительно снизившись в поствакцинальном периоде: $19,64 \pm 1,53$ против $26,64 \pm 4,37$ ($p=0,181$). Фоновые и сопутствующие заболевания отмечались у 72% больных, из них у $\frac{1}{3}$ имелось одновременно 2-3 патологии. Наиболее часто диагностировались заболевания нервной системы, ЛОР-органов и анемия. В 36% случаев у больных тяжелой ВБП развились осложнения, среди которых преобладал экссудативный плеврит. У детей, госпитализированных в довакцинальном периоде, осложнения развивались значительно реже (21,43% против 63,64%; $p=0,048$).

Средний возраст пациентов, госпитализированных с ВБП средней тяжести ($n=330$), составил $6,49 \pm 0,29$ года. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $12,09 \pm 1,56$ койко-дней, достоверно не различаясь в довакцинальном периоде и на фоне иммунизации. Осложнения развились у 3,45% больных в довакцинальном периоде и у 1,92% – в поствакцинальном, их удельный вес существенно не различался. В подавляющем большинстве осложнения были представлены экссудативным плевритом. Значительная часть пациентов (40% с тяжелой ВБП и 31,82% с ВБП средней тяжести) до госпитализации получали антибактериальную терапию с применением амоксициллина либо амоксициллин/клавуланата.

Бактериологическое исследование мокроты было произведено у 36% больных с тяжелой ВБП и у 44,54% – с ВБП средней тяжести, во всех случаях был получен рост микрофлоры. Ведущими патогенами явились *E. faecalis*, *S. aureus*, грамотрицательные микроорганизмы в ассоциации с дрожжеподобными грибами р. *Candida*, а также *M. pneumoniae*, что и обусловило отсутствие на фоне вакцинопрофилактики тенденции заболеваемости детей ВБП к снижению при исследовании процесса распространения ВБП на популяционном уровне. *S. pneumoniae* был обнаружен лишь у 3-х пациентов (Таблица 3).

Из числа больных ВБП ($n=355$) 27,04% были иммунизированы против ПИ. Средний возраст привитых был значительно ниже среднего возраста всех больных ВБП ($5,46 \pm 0,22$) и составил $2,19 \pm 0,2$ года ($p=0,001^4$). Средняя продолжительность стационарного лечения привитых детей ($12 \pm 0,32$ койко-дня) была существенно ниже в сравнении с непривитыми ($13,17 \pm 0,33$; $p=0,006^4$). Удельный вес тяжелых форм у привитых был значительно меньше (2,08 против 8,88%; $p=0,026$). У всех привитых, за исключением одного, пневмония протекала без осложне-

ний ($p=0,031$). Таким образом, установлено влияние иммунизации на продолжительность госпитализации, тяжесть клинического течения и частоту осложнений.

Таблица 3 – Характеристика этиологически значимой микрофлоры, выделенной из мокроты детей с диагнозом ВБП ($n=156$)

Группы/виды микроорганизмов	ВБП средней тяжести ($n=147$)	ВБП тяжелая ($n=9$)
Энтерококки, %	48,30	66,67
<i>M. pneumoniae</i> , %	23,08	33,33
<i>S. aureus</i> , %	19,73	11,11
Энтеробактерии, %	14,97	0,00
Неферментирующие грамотрицательные бактерии, %	6,80	22,22
<i>S. pneumoniae</i> , %	2,04	0,00

В главе 5 представлена эпидемиологическая характеристика основных клинических форм пневмококковой инфекции у взрослых, госпитализированных в стационары г. Красноярск в довакцинальный период и на фоне иммунизации. В период с 2011 по 2019 гг. было госпитализировано 165 больных с диагнозом «Гнойный бактериальный менингит»; большая часть пациентов (68,48%) поступила в поствакцинальный период. Летальность составила 27,27%, достоверных различий показателей по периодам не выявлено. Продолжительность госпитализации в поствакцинальном периоде уменьшилась с $22,1 \pm 1,39$ до $18,32 \pm 1,23$ койко-дня ($p=0,043$). Средний возраст больных составил $38 \pm 2,72$ года, достоверных различий показателя по периодам не выявлено. Никто из пациентов не был вакцинирован против пневмококковой инфекции.

В этиологической структуре ГБМ у взрослых ведущая роль принадлежала *S. pneumoniae*, как в довакцинальный период (87,5%), так и на фоне иммунизации (60,87%), при этом его удельный вес снизился на 26,63% ($p=0,017$). Другие микроорганизмы (*S. aureus*, *S. epidermidis*, энтеробактерии) выявлялись в единичных случаях. Доля случаев с неустановленной этиологией составила 43,64%, несколько снизившись в период 2015-2019 гг. (с 53,85 до 38,94%).

Средний возраст пациентов с ПМ составил $38,78 \pm 3,37$ года; выявлены его достоверные различия в периоды до начала массовой иммунизации и на ее фоне: $33,18 \pm 4,92$ и $47,57 \pm 4,87$ года, соответственно ($p=0,042$). Среднее количество койко-дней при ПМ составило $22,63 \pm 2,12$, снизившись на фоне иммунизации с $27,6 \pm 3,12$ до $19,77 \pm 2,14$ ($p=0,042$). Более чем в $\frac{1}{3}$ случаев (34,92%) ПМ отличался тяжелым течением, характеризующимся поражением вещества головного мозга и развитием осложнений. На фоне иммунизации доля тяжелых пневмококковых менингитов была в 2 раза меньше по сравнению с довакцинальным периодом (26,19 против 52,38%; $p=0,040$).

В течение 2011-2019 гг. в стационары поступило 1112 больных с острым гнойным средним отитом (ОГСО), средний возраст составил $39 \pm 0,55$ лет. Среднегодовое количество госпитализированных составило $124 \pm 5,05$, достоверно не различаясь в довакцинальном периоде и на фоне иммунизации ($125,25 \pm 11,53$ и $121,25 \pm 4,13$, соответственно).

Проведен анализ 221 истории болезни пациентов с ОГСО, отобранных случайным образом по 24-25 историй в год с шагом 5. Ошибка выборки составила $\pm 5,9\%$ при доверительном уровне 95%. Характеристика группы не отличалась от всей популяции больных ОГСО. Никто из пациентов не был вакцинирован против пневмококковой инфекции.

Среднее количество койко-дней составило $11 \pm 0,08$. На фоне иммунизации оно уменьшилось с $11 \pm 0,1$ до $10 \pm 0,11$ ($p=0,005^{-1}$). У $2/3$ пациентов (83,25%) диагностировался односторонний отит, из них в $1/4$ случаев – с перфорацией. При двустороннем ОГСО перфорация также наблюдалась у $1/4$ больных. В поствакцинальном периоде доля двусторонних отитов снизилась почти в 2 раза: с 22,22 до 11,48% ($p=0,049$), в том числе отмечалось сокращение числа двусторонних перфоративных отитов до единичных случаев ($p=0,042$).

Процент этиологической расшифровки был крайне низок: лишь у 43 больных из 221 (19,46%) было выполнено бактериологическое исследование отделяемого среднего уха, при этом в 32,56% был получен отрицательный результат. Ведущая этиологическая роль принадлежала пневмококку (41,38%), значимых различий в до- и поствакцинальные периоды выявлено не было. В единичных случаях выявлялись *S. pyogenes*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*.

В течение 2011-2019 гг. в стационар поступило 896 больных с диагнозом «Внебольничная пневмония». Госпитализированы в довакцинальном периоде 356 больных, на фоне иммунизации – 540. Доля пневмоний средней степени тяжести и тяжелых, а также доля летальных исходов практически не различались в до- и поствакцинальных периодах. Однако на фоне массовой иммунизации отмечалось снижение удельного веса осложненных пневмоний, как средней тяжести (с 11,24 до 5,93%; $p=0,004$), так и тяжелых (с 16,57 до 10,56%; $p=0,009$). Никто из больных не был вакцинирован против пневмококковой инфекции.

ВБП у взрослых характеризовалась высокой летальностью (6,25%), у $1/3$ больных летальный исход наступил в течение первых суток с момента госпитализации, что во многом свидетельствует о позднем обращении за медицинской помощью. Группой риска заболеваемости ВБП и развития тяжелых клинических форм с осложненным течением являлись пациенты 60 лет и старше. Наблюдалась выраженная корреляционная зависимость количества тяжелых, осложненных форм ВБП и летальных исходов от возраста больных (Таблица 4).

Таблица 4 – Корреляционный анализ тяжести, распространенности процесса, количества летальных исходов и возраста больных с диагнозом ВБП (n=896)

Возраст, лет	Кол-во случаев ВБП всего	Кол-во случаев тяжелой ВБП	Коэфф-т корреляции	Возраст, лет	Кол-во случаев ВБП всего	Кол-во случаев затяжного течения ВБП	Коэфф-т корреляции
15-19	28	3	0,995	15-19	28	3	0,959
20-29	90	18	$R^2 0,993$ $p=0,002^{-1}$	20-29	90	18	$R^2 0,926$ $p=0,009$
30-39	122	26		30-39	122	37	
40-49	95	23		40-49	95	18	
50-59	114	26		50-59	114	34	
60-102	447	178		60-102	447	79	
Возраст, лет	Кол-во случаев ВБП всего	Кол-во случаев полисегментарной ВБП	Коэфф-т корреляции	Возраст, лет	Кол-во случаев ВБП всего	Кол-во летальных исходов	Коэф-т корреляции
15-19	28	6	0,996	15-19	28	0	0,979
20-29	90	15	$R^2 0,996$ $p=0,001^{-1}$	20-29	90	0	$R^2 0,991$ $p=0,004^{-1}$
30-39	122	30		30-39	122	0	
40-49	95	25		40-49	95	1	
50-59	114	34		50-59	114	4	
60-102	447	163		60-102	447	51	

У большинства больных ВБП (74,67%) имелись сопутствующие заболевания, среди которых лидировали болезни сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем. У больных тяжелой пневмонией частота встречаемости фоновых и сопутствующих заболеваний была существенно выше, как и их количество в расчете на одного больного (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика частоты встречаемости фоновых и сопутствующих заболеваний у взрослых с диагнозом ВБП (n=896)

Показатель	ВБП средней тяжести неосложненная (n=550)	ВБП средней тяжести осложненная (n=72)	ВБП тяжелая неосложненная (n=102)	ВБП тяжелая осложненная (n=116)	ВБП тяжелая, летальный исход (n=56)
1	2	3	4	5	6
Средний возраст, лет	49,79±0,86	60,44±2,01 $p^{1,2}=0,001^{-3}$	58,37±2,06 $p^{1,3}=0,001^{-3}$	59,93±1,75 $p^{1,4}=0,002^{-4}$	75,91±1,90 $p^{1,5}=0,001^{-4}$ $p^{2,5}=0,002^{-4}$ $p^{3,5}=0,002^{-4}$ $p^{4,5}=0,003^{-4}$
Доля больных, имеющих фоновые и сопутствующие заболевания, %, из них:	65,64	81,94 $p^{1,2}=0,006$	86,27 $p^{1,3}=0,004^{-2}$	90,52 $p^{1,4}=0,001^{-8}$	100,00 $p^{1,5}=0,001^{-8}$ $p^{2,5}=0,008^{-1}$ $p^{3,5}=0,004$ $p^{4,5}=0,010$
- доля больных, имеющих 3 и более заболеваний	34,07	45,76	52,27 $p^{1,3}=0,002$	54,29 $p^{1,4}=0,002^{-1}$	53,57 $p^{1,5}=0,005$

Окончание Таблицы 5

1	2	3	4	5	6
Доля больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, %, из них: - доля больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью, %	39,63 34,40	62,50 $p^{1,2}=0,002^{-1}$ 62,22 $p^{1,2}=0,005^{-1}$	50,98 $p^{1,3}=0,033$ 44,23	56,90 $p^{1,4}=0,006^{-1}$ 74,24 $p^{1,4}=0,001^{-9}$ $p^{3,4}=0,009^{-1}$	73,21 $p^{1,5}=0,001^{-7}$ $p^{3,5}=0,007$ $p^{4,5}=0,039$ 78,04 $p^{1,5}=0,002^{-8}$ $p^{3,5}=0,001$
Доля больных с заболеваниями органов дыхания, %, из них:	24,54	33,33	33,33	22,41	23,21
- доля больных ХОБЛ, %	27,41	37,50	47,05 $p^{1,3}=0,028$	50,00 $p^{1,4}=0,023$	61,53 $p^{1,5}=0,011$
- доля больных хроническим бронхитом, %	43,70 $p^{1,5}=0,048$	25,00	26,47	30,77	15,38
- доля больных бронхиальной астмой, %	24,44	25	14,71	11,54	15,38
Доля больных с заболеваниями нервной системы, %	7,45	19,44 $p^{1,2}=0,007^{-1}$	17,64 $p^{1,3}=0,001$	17,24 $p^{1,4}=0,009^{-1}$	17,86 $p^{1,5}=0,008$
Доля больных с заболеваниями пищеварительной системы, %	7,45	13,88	6,86	16,38 $p^{1,4}=0,002$ $p^{3,4}=0,030$	21,43 $p^{1,5}=0,004^{-1}$ $p^{3,5}=0,007$
Доля больных сахарным диабетом, %	6,00	9,72	10,78	18,97 $p^{1,4}=0,004^{-8}$	8,93
Доля больных с заболеваниями мочевыводящей системы, %	2,91	6,94	7,84 $p^{1,3}=0,015$	5,17	10,71 $p^{1,5}=0,003$
Доля больных с инфекционными заболеваниями, %	10,36	6,94	20,59 $p^{1,3}=0,003$ $p^{2,3}=0,013$	20,69 $p^{1,4}=0,002$ $p^{2,4}=0,011$	10,71
Доля больных с онкологическими заболеваниями, %	4,73	11,11 $p^{1,2}=0,025$	14,71 $p^{1,3}=0,001^{-1}$	8,62	7,14

При осложненных формах пневмонии чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность. Тяжелая пневмония значительно чаще развивалась на фоне ХОБЛ, а пневмония средней тяжести – на фоне хронического бронхита. С более высокой частотой среди больных тяжелой ВБП были распространены сопутствующие инфекционные заболевания, такие как ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С.

Таким образом, триггерами развития осложненных и тяжелых форм ВБП являются: наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы с имеющейся хронической сердечной недостаточностью, наличие хронической обструктивной болезни легких, хронических заболеваний нервной системы, онкологических заболеваний. Риск наступления летального

исхода увеличивается с возрастом больных и одновременным наличием патологии нескольких систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочевыводящей. Полученные результаты являются обоснованием для приоритетного включения этих групп в календарь прививок по эпидпоказаниям (Приложение 2) как групп риска для иммунизации против пневмококковой инфекции.

Частота обнаружения в мокроте энтеробактерий (в основном, *K. pneumoniae*), неферментирующих грамотрицательных бактерий (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*) и золотистого стафилококка была значительно выше у больных ВБП с летальным исходом, что, вероятно, обусловлено присоединением госпитальной инфекции (Таблица 6). *S. pneumoniae* у больных ВБП выявлялся в единичных случаях.

Установленный факт отсутствия значимого влияния пневмококка в формировании пневмоний в 2015-2019 гг. объясняет также установленную нами ранее, при проведении популяционных исследований, закономерность – продолжающуюся тенденцию заболеваемости ВБП взрослых к росту при массовой иммунизации детей и отсутствие популяционного эффекта при иммунизации детей, который имел место при менингитах и ОСО. Данный факт, с одной стороны, подтверждает влияние вакцинопрофилактики на носительство *S. pneumoniae*, а с другой, является доказательством популяционного эффекта массовой иммунизации, описанного нами выше.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика этиологически значимой микрофлоры, выделенной из мокроты взрослых с диагнозом ВБП (n=514)

Группы/виды микроорганизмов	ВБП средней тяжести (n=367)	ВБП тяжелая (n=127)	ВБП тяжелая, летальный исход (n=20)
Энтеробактерии, %	8,99	16,54 $p^{1,2}=0,019$	40 $p^{1,3}=0,001^{-2}$ $p^{2,3}=0,014$
Неферментирующие грамотрицательные бактерии, %	8,45	9,45	30 $p^{1,3}=0,001$ $p^{2,3}=0,009$
<i>S. aureus</i> , %	3,27	7,09	30 $p^{1,3}=0,003^{-8}$ $p^{2,3}=0,002$
<i>S. pneumoniae</i> , %	0,82	0	0

В главе 6 приведен серотиповой пейзаж *S. pneumoniae* в довакцинальный период и на фоне иммунизации. За период 2011-2019 гг., на фоне включения вакцинации против ПИ в Национальный календарь профилактических прививок, произошло существенное снижение распространенности бактерионосительства пневмококков среди детей до 5 лет, наблюдаемое как среди привитых ($p=0,046^{-12}$), так и среди не привитых ПКВ ($p=0,002^{-14}$) (Рисунок 8).

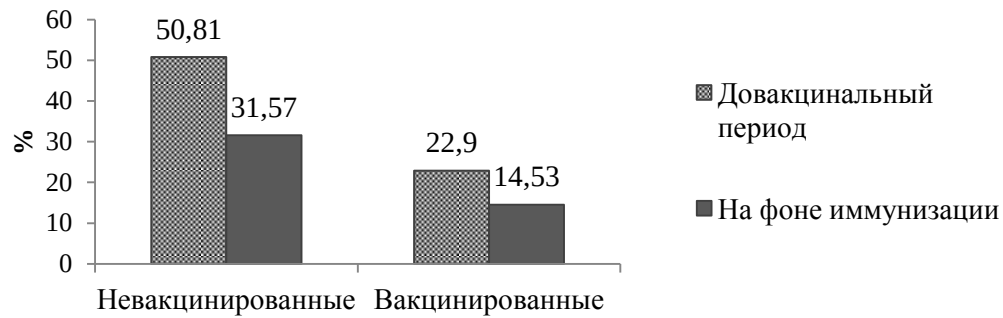


Рисунок 8 – Распространенность носительства *S. pneumoniae* среди здоровых детей в возрасте до 5 лет

Изменился и серотиповой пейзаж выделенных культур *S. pneumoniae*. Разнообразие серотипов со временем увеличилось, появились «нетипируемые» изоляты и типы, не выявляемые ранее: 3, 8, 9AV, 9LN, 10A, 17F, 22F, 24ABF, 33AF/37, 34, 35AC/42, 35F/47F, 39 (Рисунок 9). Общая доля «новых» и «нетипируемых» штаммов в поствакцинальном периоде значительно увеличилась и составила 24,65% ($p=0,008^{11}$). Также отмечалось достоверное увеличение удельного веса серотипа 11AD, не входящего в состав ПКВ13 ($p=0,026$). В то же время, значительно снизилась распространенность «вакцинных» серотипов 23F (в 4 раза; $p=0,012^{10}$) и 19A (в 5,4 раза; $p=0,008^2$).

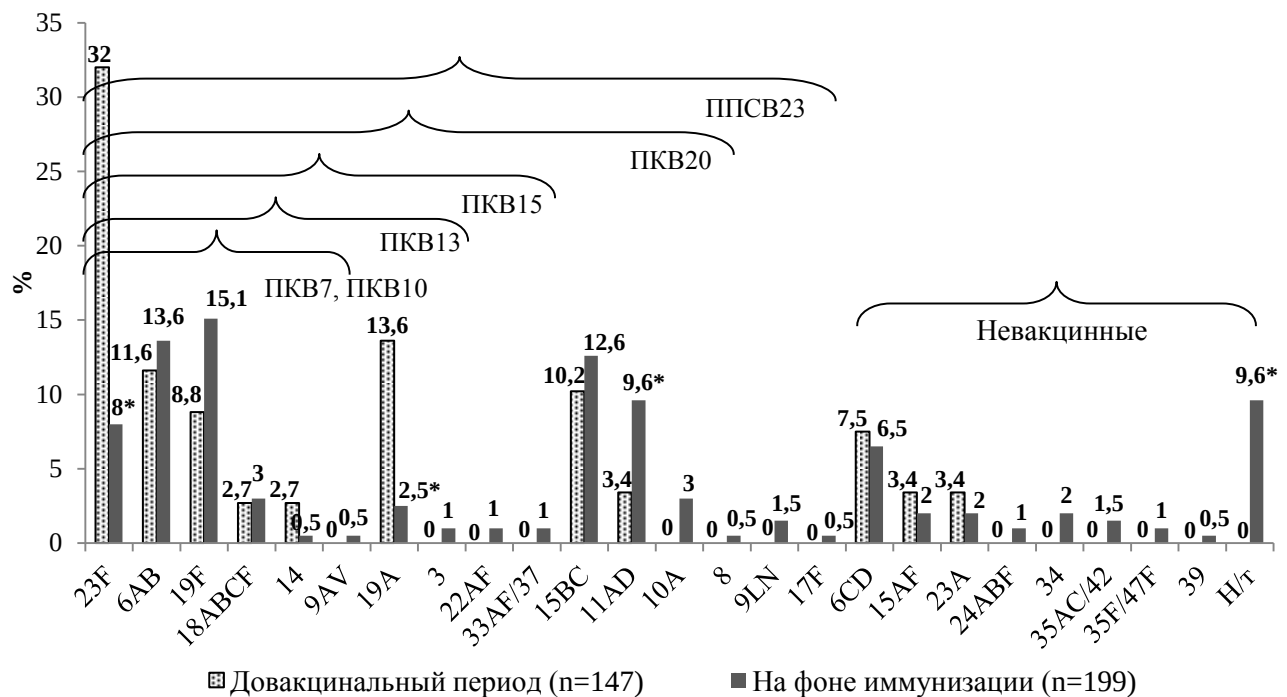


Рисунок 9 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* в довакцинальном периоде и на фоне иммунизации у здоровых детей в возрасте до 5 лет;
* – различия статистически значимы

Среди детей, не привитых против ПИ, в поствакцинальном периоде отмечалось статистически значимое увеличение удельного веса серотипов 6AB ($p=0,014$), 11AD ($p=0,003$) и «не-

типизируемых» штаммов ($p=0,002$), а также выраженное снижение доли серотипа 23F ($p=0,035^{-16}$). Среди детей, вакцинированных ПКВ, отмечалось полное исчезновение серотипа 19A в поствакцинальном периоде ($p=0,005^{-13}$), а также появление серотипа 34, «нетипизируемых» и «новых» вариантов *S. pneumoniae*.

Серотиповой пейзаж пневмококков у детей до 5 лет и у детей 6-17 лет несколько различался. Так, в старшей возрастной группе достоверно чаще встречались «мукоидные» серотипы – 3 ($p=0,002$) и 33AF/37 ($p=0,005^{-13}$). Также с более высокой частотой встречались представители 9 серогруппы – 9AV ($p=0,009^{-13}$) и 9LN ($p=0,02$), «нетипизируемые» изоляты ($p=0,034$). Серотип 23F был более распространен среди детей в возрасте до 5 лет ($p=0,003$); 19A и 11AD встречались исключительно у детей младшего возраста (Рисунок 10).

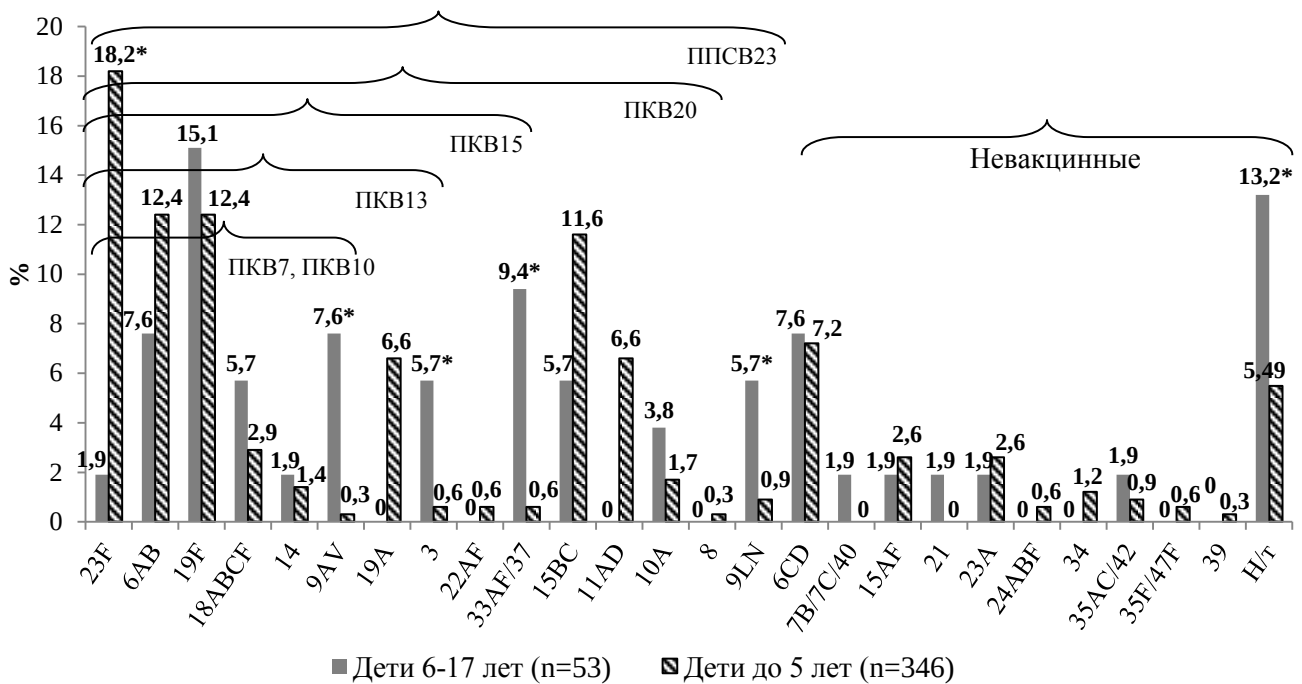


Рисунок 10 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте 6-17 лет и детей до 5 лет;
* – различия статистически значимы

Распространенность носительства пневмококка среди детей в возрасте 6-17 лет на фоне иммунизации снизилась с 13,51 до 8,95% ($p=0,154$), будучи при этом существенно ниже, чем в группе до 5 лет, как до начала вакцинации, так и на ее фоне ($p=0,001^{-16}$). Статистически значимых различий серотипового пейзажа в периоды до начала массовой иммунизации и на ее фоне не было выявлено, за исключением *S. pneumoniae* 9AV, которые были обнаружены в довакцинальном периоде у 16% детей, а на фоне иммунизации отсутствовали ($p=0,028$).

При обследовании 416 госпитализированных детей пневмококк был выявлен в 76 случаях, что составило 18,27%. Этиологическая роль *S. pneumoniae* при гнойном бактериальном ме-

нингите составила 38,1%, при ОГСО – 29,63%, внебольничной пневмонии – 25%, остром тонзиллите – 10,74%.

Серотипированные изоляты относились к 7 серотипам и 7 серогруппам (Рисунок 11). Отмечалось выраженное преобладание серотипа 19F. На втором месте при всех заболеваниях, за исключением острого среднего отита, находился *S. pneumoniae* 6AB. Серотип 19A в основном встречался при остром среднем отите. Представители серотипа 23F обнаруживались при внебольничной пневмонии и ОГСО. При сравнительном анализе серотипового пейзажа пневмококков у госпитализированных детей до начала универсальной вакцинации и на ее фоне выявлено изменение серотипового пейзажа в сторону появления новых серотипов, в т.ч. невакцинных, удельный вес которых составил 18,42% ($p=0,010$). Значительно уменьшилась доля серотипа 19A ($p=0,039$). 95,7% серотипов, обнаруженных у больных детей, встречались также и среди бактерионосителей. При этом среди больных отмечалась значительно более высокая частота встречаемости *S. pneumoniae* 19F и 19A ($p=0,001^8$ и $p=0,030$, соответственно). Серотипы 4 и 7AF выявлялись исключительно у больных детей. При инвазивных клинических формах пневмококковой инфекции (гнойный бактериальный менингит), в отличие от неинвазивных, обнаруживались серотипы 3, 14, 7AF. В группе здоровых детей несколько чаще обнаруживались штаммы серотипа 23F, 11AD и «нетипируемые». Пневмококки 9LN, 10A, 15AF, 15BC 18ABCF, 23A, а также 7C/7B/40, 8, 21, 22AF, 24ABF, 35AC/42 и 39 (единичные изоляты) выявлялись только у носителей. Доля «невакцинных» изолятов была значительно выше в группе здоровых детей – 22,8 против 9,9% ($p=0,015$).

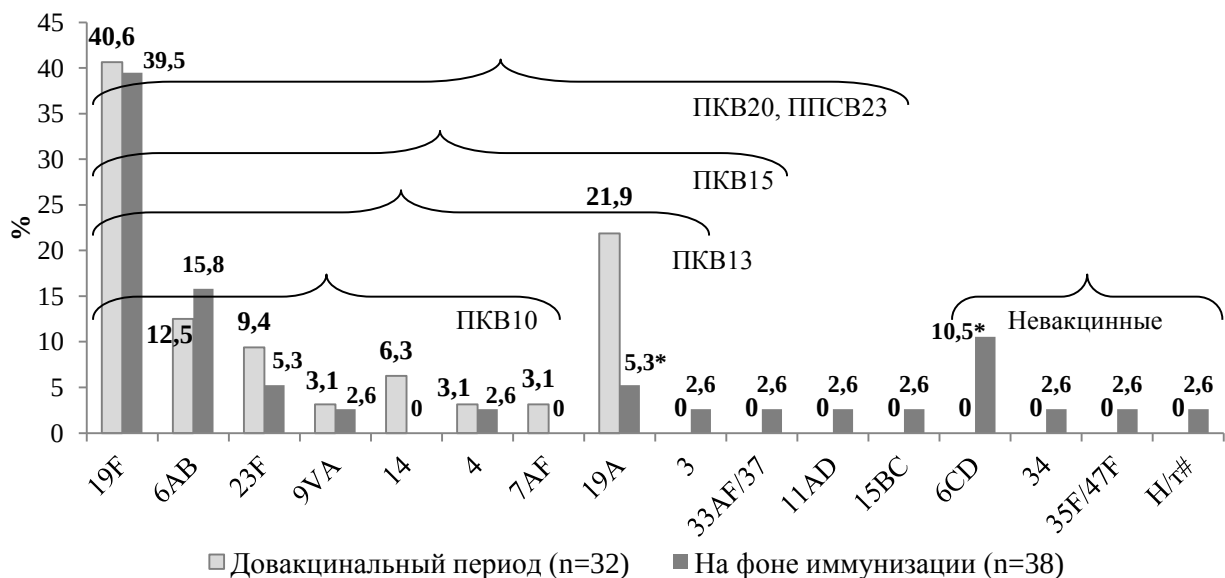


Рисунок 11 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* среди больных детей в довакцинальном периоде и на фоне иммунизации;

* – различия статистически значимы; #H/t – нетипируемые изоляты

Анализируя соответствие серотипового пейзажа *S. pneumoniae* у детей в возрасте до 5 лет составу пневмококковых вакцин можно отметить значительное снижение данного показателя с течением времени и в зависимости от вакцинального статуса обследуемых. Так, в довакцинальном периоде у невакцинированных против ПИ детей серотиповое соответствие составило 77,4% для конъюгированных вакцин и 83,9% – для 23-валентной полисахаридной. В то же время, у привитых ПКВ7 процент соответствия несколько снизился для всех вакцин, а в отношении ПКВ10 снижение произошло в 2,6 раза по причине отсутствия в ее составе серотипа 19А.

На фоне массовой иммунизации у непривитых против ПИ детей процент серотипового соответствия снизился по сравнению с довакцинальным периодом в 1,5 раза для конъюгированных вакцин и в 1,25 раза для ППСВ. Среди детей, привитых ПКВ13, серотиповое соответствие снизилось в 3-3,5 раза для конъюгированных вакцин и в 1,8 раза для ППСВ.

Полученные данные свидетельствуют о значительном изменении серотипового пейзажа пневмококков на фоне массовой иммунизации. В настоящее время лишь $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ серотипов, обнаруживаемых у здоровых детей, соответствует составу пневмококковых конъюгированных вакцин, зарегистрированных в РФ – ПКВ10 и ПКВ13. В отношении ПКВ15 данный показатель составил 52,4% для серотипов, выявленных у непривитых детей, т.к. дополнительные серотипы 22F и 33F, включенные в состав ПКВ15, встречались у обследуемых в небольшом проценте случаев.

Среди *S. pneumoniae*, выявленных у больных детей, наблюдалась высокая степень соответствия составу ПКВ13, ПКВ15 и ПКВ20, как до начала универсальной вакцинации, так и на ее фоне. При этом появление «невакцинных» вариантов пневмококка в поствакцинальном периоде свидетельствует о происходящем замещении серотипов и потенциальном снижении серотипового соответствия применяемых вакцин.

В главе 7 отражены особенности клонального состава популяции *S. pneumoniae* в довакцинальный период и на фоне иммунизации. Популяция изолятов пневмококка, полученных от детей, насчитывает 67 сиквенс-типов, в том числе сгруппированных в 10 клональных комплексов: СС 30, СС 102, СС 156, СС 180, СС 230, СС 315, СС 320, СС 381, СС 1025, СС 5406.

Среди детей Красноярского края наиболее распространены пневмококки клонального комплекса 320, доля которых в общей популяции в период 2011-2019 гг. составила 21,4%, а среди больных детей – 47,5%. Данный клональный комплекс представлен 13-ю сиквенс-типами (Рисунок 12), относящимися к вакцино-предотвратимым серотипам 19А и 19F.

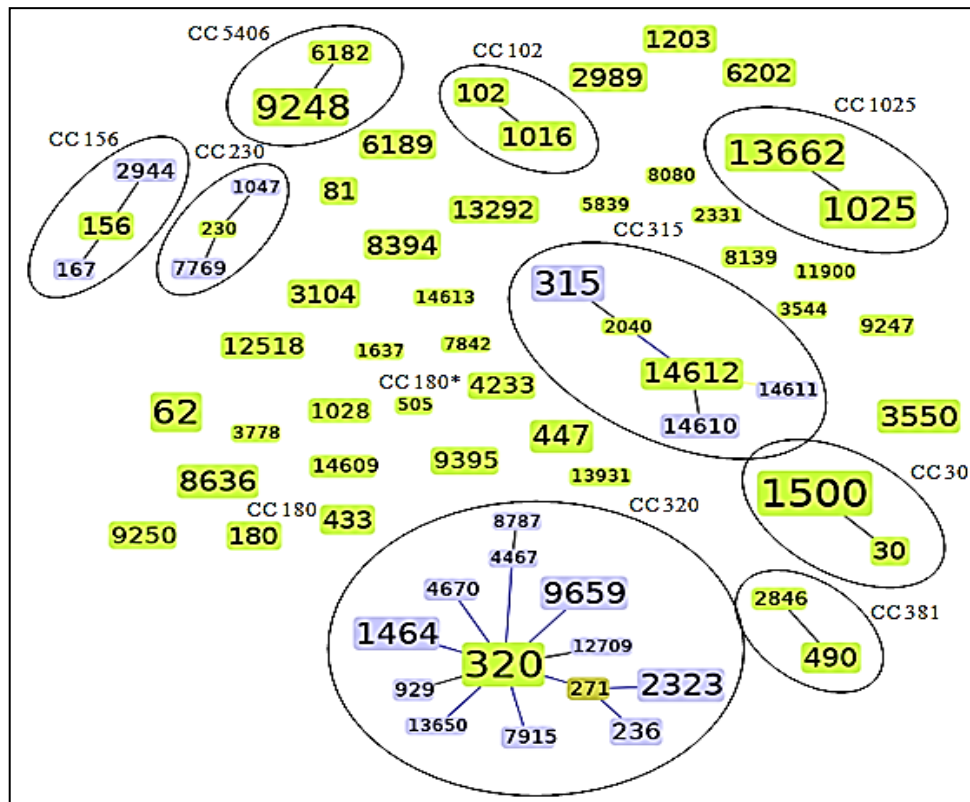


Рисунок 12 – Клональная структура популяции *S. pneumoniae* у детей Красноярского края.

* – двулокусный вариант ST 180 по аллелям *aroE* и *gdh*

На фоне внедрения универсальной вакцинации отмечается снижение распространенности представителей СС 320 как среди носителей (Рисунок 13), так и среди больных детей (Рисунок 14).

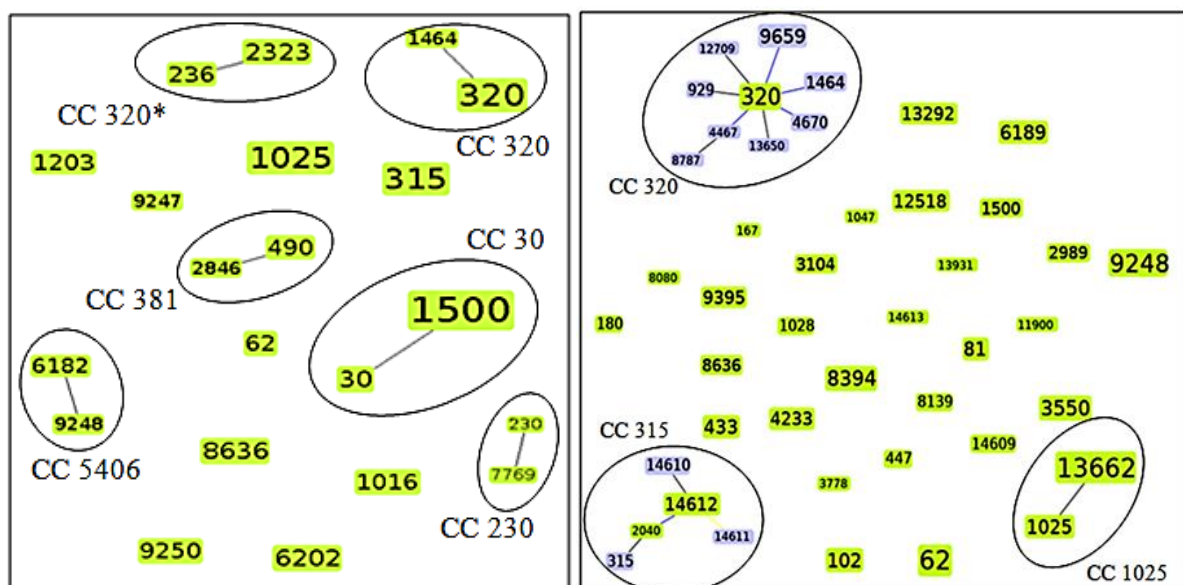


Рисунок 13 – Клональная структура популяции *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет в довакцинальном периоде (слева) и на фоне иммунизации (справа).

* – двулокусные варианты ST 320 по аллелям *aroE* и *ddl*

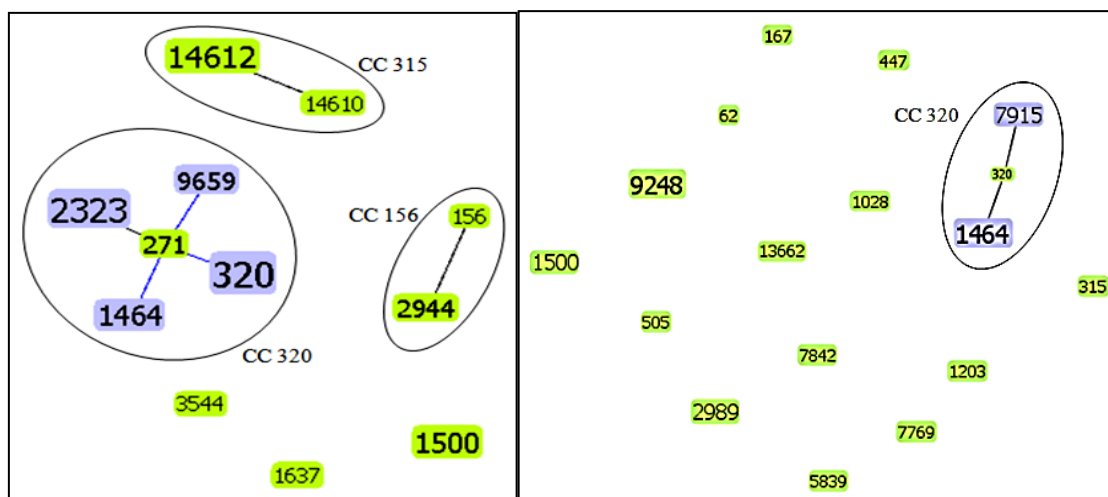


Рисунок 14 – Генотипы *S. pneumoniae* у больных детей в довакцинальном периоде (слева) и на фоне иммунизации (справа)

Остальные клональные комплексы (CC 102, CC 156, CC 180, CC 230, CC 381, CC 5406) встречались реже. 41,59% изолятов *S. pneumoniae* относились к «российским» – распространенным исключительно или преимущественно на территории РФ. В Красноярском крае было впервые выявлено 9 сиквенс-типов, представители которых составили 12,37% от общего числа изолятов. На фоне массовой иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции наблюдаются выраженные изменения клональной структуры популяции пневмококков. Данные изменения происходят не только непосредственно среди привитых детей, но и среди тех, кто не был вакцинирован.

Пневмококки, полученные от здоровых детей в возрасте до 5 лет, относились к 57 сиквенс-типам, большая часть которых была сгруппирована в клональные комплексы: CC 320 (17,41%), CC 30 (13,92%), CC 1025 (12,66%), CC 315 (7,92%), CC 5406 (5,7%), CC 102 (3,17%), CC 381 (1,9%), CC 230 (0,96%) (Рисунок 13). Все перечисленные клональные комплексы характеризуются глобальным распространением, за исключением CC 1025 и CC 30, встречающихся только на территории РФ и Европы. 12,6% геновариантов *S. pneumoniae* были впервые выявлены на территории Красноярского края.

В поствакцинальном периоде количество и разнообразие генотипов увеличилось (Рисунок 13). Возрос удельный вес клональных комплексов 1025 (с 10,64% до 14,29%) и 5406 (с 3,55% до 7,43%). Доля клональных комплексов 30 и 315, напротив, значительно снизилась: с 29,08% до 1,71% и с 10,64% до 5,71%, соответственно; при этом число сиквенс-типов в составе CC 315 увеличилось с 1 до 5. Также произошло снижение доли CC 320: с 20,58% в довакцинальном периоде до 13,67% в поствакцинальном, при этом количество сиквенс-типов, входящих в состав клонального комплекса, возросло с 4 до 9.

В группе детей 6-17 лет выявлено 20 сиквенс-типов, относящихся к 14 клональным комплексам. Преобладающими являлись СС 156, СС 447 и СС 320 (Рисунок 15). К сиквенс-типам, распространенным на территории РФ, относилась третья часть изолятов (29,55%), остальные являлись глобально распространенными. Распределение генотипов на фоне универсальной иммунизации детей раннего возраста значительно изменилось за счет появления новых вариантов и исчезновения присутствующих ранее. Несколько увеличилась доля *S. pneumoniae* ST 320 и уменьшился удельный вес ST 1016.

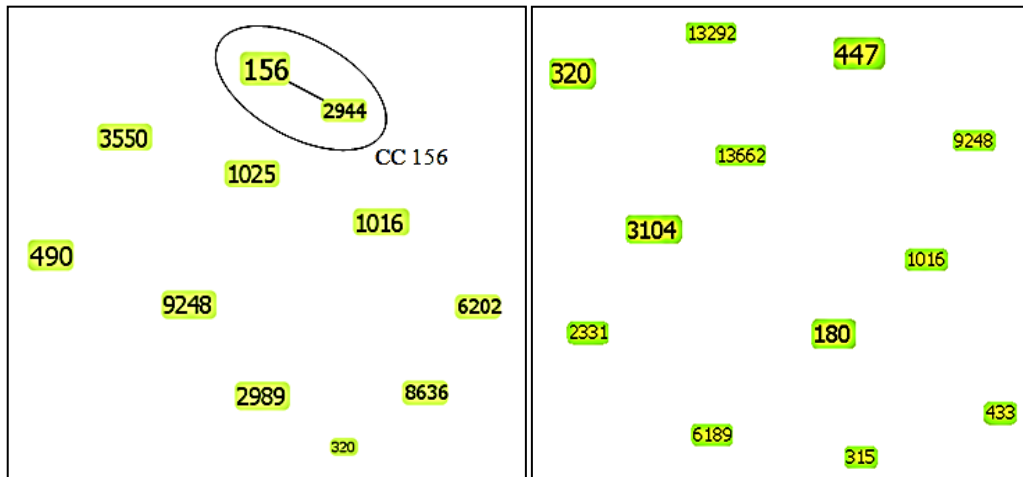


Рисунок 15 – Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте 6-17 лет в довакцинальном периоде (слева) и на фоне иммунизации (справа)

В группе больных детей обращает на себя внимание выраженное преобладание клонального комплекса 320, доля которого составила 47,53%. На втором месте находились пневмококки СС 315 (11,48%), на третьем, в равных долях, – СС 156, СС 30 и СС 5406 (по 6,56%) (Рисунок 16). 62,3% сиквенс-типов являлись глобально распространенными. Более трети геновариантов (37,7%) были распространены только на территории РФ, представители ST 9248, ST 14610 и ST 14612 выявлены впервые в мире.

Пневмококки, выделенные от детей с внебольничной пневмонией и отитом, в основном относились к СС 320. От детей с внебольничной пневмонией и отитом выделялись штаммы, относящиеся к новым сиквенс-типам – 9248, 14610 и 14612 (Рисунок 16).

«Менингитные» штаммы принадлежали к 5 сиквенс-типам и 5 клональным комплексам (Рисунок 16). Клональные комплексы 156 (ST 2944) и 320 (ST 9659) распространены по всему миру, характеризуются резистентностью к антибиотикам и часто вызывают инвазивные инфекции. СС 218 (ST 3544) описан в странах Европы, Африки и Саудовской Аравии. Клональный комплекс 180 (ST 180, серотип 3) распространен в основном в странах Европы и РФ, вызывая не только менингит, но и неинвазивные инфекции (отит, пневмония); также встречается у бактерионосителей.

Подавляющее большинство генетических вариантов *S. pneumoniae* (93,44%) встречается как у детей с инфекционными заболеваниями, так и у здоровых детей, из них 84,21% геновариантов относится к вакцино-предотвратимым (ПКВ13) серотипам (Рисунок 16).

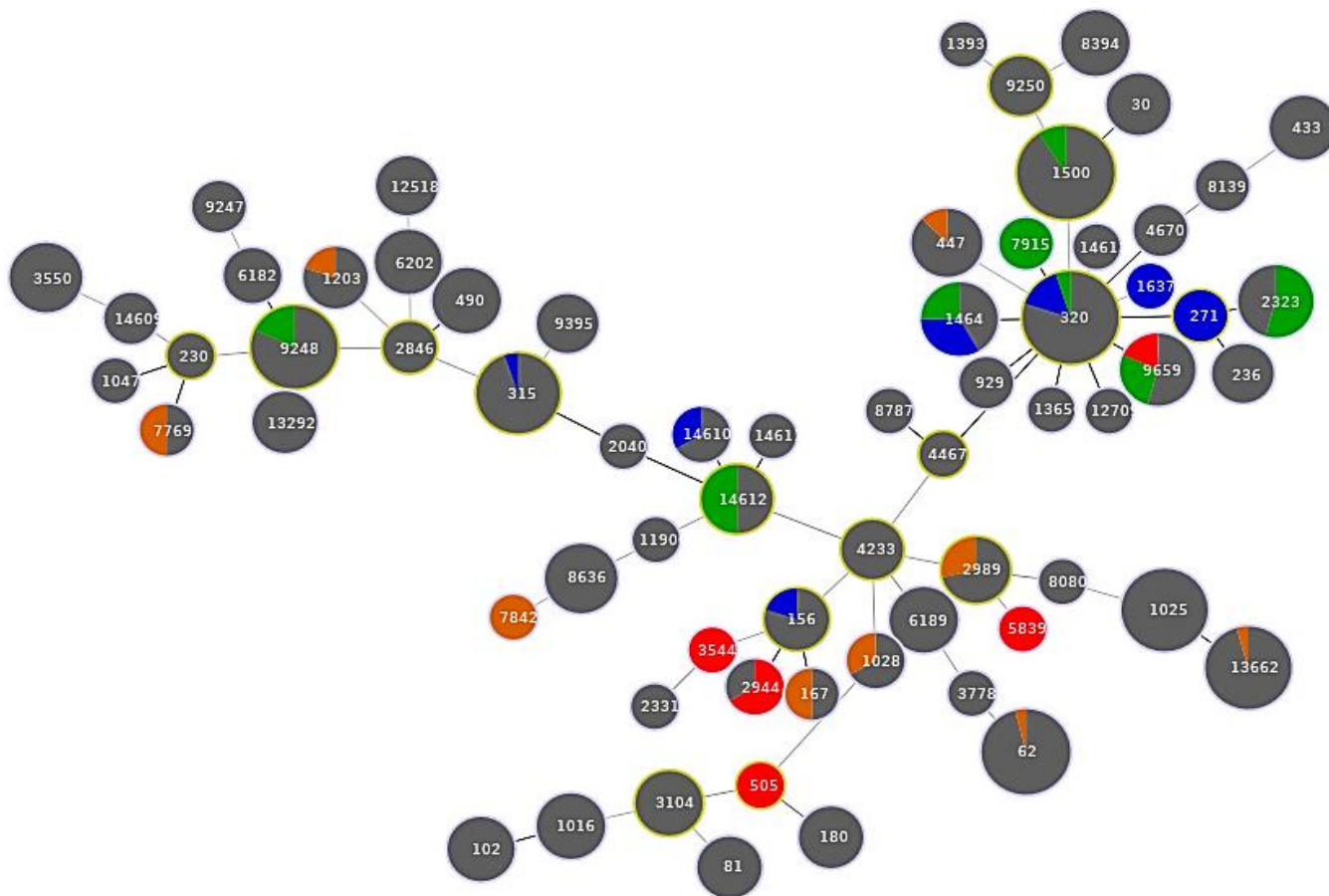


Рисунок 16 – Распределение генотипов *S. pneumoniae* у детей Красноярского края. Серый цвет – здоровые дети (носительство), зеленый цвет – внебольничная пневмония, синий – средний отит, красный – менингит, коричневый – тонзиллит

В главе 8 представлены результаты исследования чувствительности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам в довакцинальный период и на фоне иммунизации. Исследована чувствительность к антибактериальным препаратам 467 изолятов *S. pneumoniae* (Таблица 7). 68 штаммов выделены от больных с гнойным средним отитом, внебольничной пневмонией, гнойным бактериальным менингитом, острым тонзиллитом; 399 были получены от здоровых детей.

Значительная доля штаммов характеризовалась сниженной чувствительностью к бензилпенициллину, оксациллину, амоксициллину, цефалоспорином II и III поколений, высоким уровнем устойчивости к макролидам, линкозамидам, тетрациклинам и ко-тримоксазолу. Подавляющее большинство демонстрировало чувствительность к фторхинолонам, рифампицину, хлорамфениколу. Сохранялась 100%-ная чувствительность пневмококков к имипенему, ванкомицину, линезолиду.

Таблица 7 – Чувствительность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (n=467)

№ п/п	Название препарата	Ч (%)	Ч/ув. эксп (%)	Р (%)
1	Оксациллин	57,39	-	42,61
2	Бензилпенициллин	61,89	35,33	2,78
3	Амоксициллин (перорально)	70,03	2,56	27,41
4	Цефуроксим (перорально)	64,67	1,50	33,83
	Цефуроксим (в/в)	66,17	4,07	29,76
5	Цефтриаксон	73,24	20,34	6,42
6	Имипенем	100,00	-	-
7	Эритромицин	65,95	-	34,05
8	Азитромицин	65,95	-	34,05
9	Клиндамицин	71,09	-	29,91
10	Тетрациклин	70,45	-	29,55
11	Доксициклин	70,45	-	29,55
12	Норфлоксацин	98,72	-	1,28
13	Левифлоксацин	0,00	99,79	0,21
14	Триметоприм/сульфаметоксазол	10,07	5,78	84,15
15	Рифампицин	99,15	0,21	0,64
16	Хлорамфеникол	97,86	-	2,14
17	Ванкомицин	100,00	0,00	0,00
18	Линезолид	100,00	0,00	0,00

По результатам скрининга с 1 мкг оксациллина устойчивость к данному препарату выявлена у 42,61% штаммов. Резистентностью к пенициллину при этом обладали лишь 2,78% выделенных культур, а более трети являлись чувствительными при увеличенной экспозиции. Большинство из них демонстрировали МПК в диапазоне 1-1,5 мг/л. Снижение чувствительности к пенициллину обусловлено изменением структуры пенициллинсвязывающих белков, что подтверждалось наличием мутаций в генах *pbp1a*, *pbp2x* и *pbp2b*. Большая часть штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину обнаруживала также сниженную чувствительность к другим β -лактамам, за исключением имипенема (Таблица 8). Обращают на себя внимание высокие значения МПК амоксициллина и цефуроксима: у большей части штаммов они превышали 2 мг/л.

Таблица 8 – Характеристика чувствительности к амоксициллину, цефуроксиму, цефтриаксону и имипенему изолятов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину (n=178)

Название препарата	Пограничные значения МПК, мг/л	Диапазон МПК, мг/л	МПК ₅₀ мг/л	МПК ₉₀ мг/л	Ч (%)	Ч/ув. эксп. (%)	Р (%)
Амоксициллин (per os)	Ч $\leq$ 0,5; Р>1	0,047-16	3	6	21,34	6,74	71,91
Цефуроксим (в/в)	Ч $\leq$ 0,5; Р>1	0,064-96	4	8	10,67	10,67	78,65
Цефуроксим (per os)	Ч $\leq$ 0,25; Р>0,5				6,74	3,93	89,32
Цефтриаксон	Ч $\leq$ 0,5; Р>2	0,016-12	0,75	3	29,78	57,30	12,92
Имипенем	Ч $\leq$ 2; Р>2	0,004-0,75	0,125	0,19	100,00	-	-

При анализе клонального состава популяции пневмококков в зависимости от чувствительности к пенициллину выявлено, что большая часть штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину относилась к клональным комплексам 320, 315, 230 и 156. Данные клональные комплексы относятся к глобально распространенным мультирезистентным, их родоначальниками, соответственно, являются глобальные клоны Taiwan^{19F}-14 (ST 236), Poland^{6B}-20 (ST 315), Denmark¹⁴-32 (ST 230) и Spain^{9V}-3 (ST 156) (Рисунок 17).

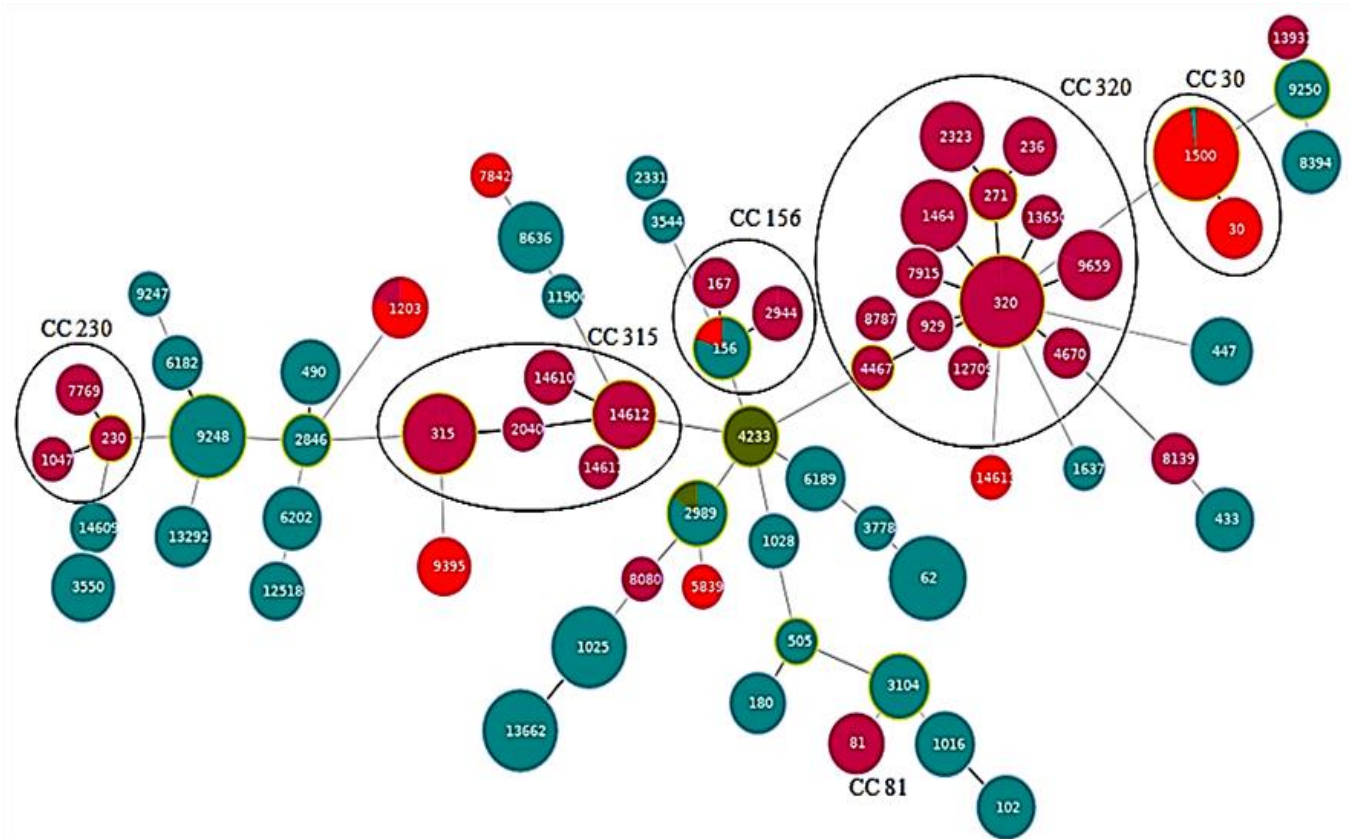


Рисунок 17 – Клональная структура изолятов *S. pneumoniae* на территории Красноярского края. Голубой цвет – чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам; красный – чувствительность при повышенной экспозиции к пенициллину; зеленый – резистентность к макролидам, клиндамицину и тетрациклину; малиновый – мультирезистентность

При проведении скрининга с 15 мкг эритромицина резистентность была выявлена у 34,05% штаммов, при этом у 94,97% из них МПК эритромицина превышала 256 мг/л. Удельный вес пневмококков, устойчивых к клиндамицину, составил 28,91%; у подавляющего большинства (88,89%) МПК клиндамицина превышала 256 мг/л. Резистентность к тетрациклину диско-диффузионным методом была обнаружена в 29,55%, значения МПК у 55,8% данных штаммов были высоки и находились в диапазоне 24-128 мг/л. При детекции генов *ermB* и *mefE*, кодирующих резистентность пневмококков к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В, а также гена *tetM*, кодирующего устойчивость к тетрациклину, у большинства изолятов (63,77%) выявлено наличие обоих генов макролидрезистентности – *ermB* и *mefE*, а также гена *tetM*. В

23,91% имелось сочетание генов *ermB*+*tetM*. У 3,62% штаммов указанные гены не были выявлены, что, возможно, свидетельствует о наличии других механизмов устойчивости.

Генотипы штаммов, обладающих резистентностью к макролидам, в основном были представлены клональными комплексами 320, 315, 230 и 156 (Рисунок 17). Таким образом, на территории Красноярского края происходит распространение мультирезистентных пневмококков как с азиатской, так и с европейской части континента.

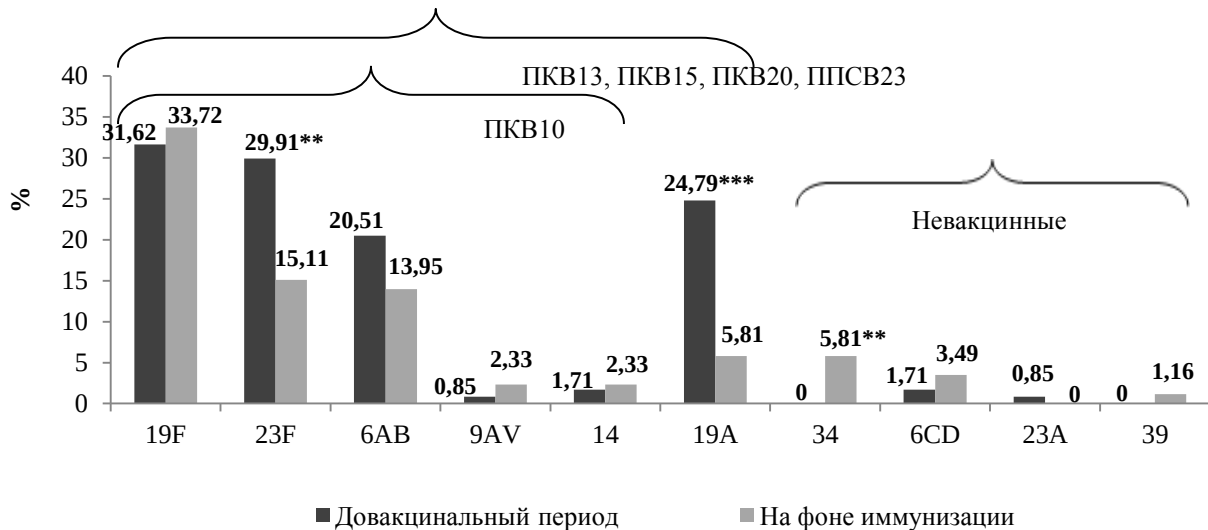


Рисунок 18 – Серотипы резистентных изолятов *S. pneumoniae* (n=203), полученных от обследованных детей до начала массовой иммунизации (n=117) и на ее фоне (n=86)

***уровень значимости $p < 0,001$; **уровень значимости $p < 0,01$

Таким образом, у детей г. Красноярска и Красноярского края, обследованных в период 2011-2019 гг., в подавляющем большинстве (94%) устойчивые к антибактериальным препаратам пневмококки являлись вакцино-предотвратимыми. Это свидетельствует в пользу положительной роли вакцинации детей грудного и раннего возраста в предотвращении распространения резистентности *S. pneumoniae*. Данное положение подтверждает роль вакцинопрофилактики как инструмента снижения множественной антибактериальной резистентности. В то же время, массовая иммунизация конъюгированными пневмококковыми вакцинами может приводить не только к элиминации, но и к селекции определенных серотипов и генотипов *S. pneumoniae*. Поэтому внедрение в практику новых пневмококковых вакцин должно основываться на данных микробиологического мониторинга популяции *S. pneumoniae* на региональном и общенациональном уровнях.

В **заключении** приводятся доказательства основных положений диссертационной работы в части влияния универсальной вакцинации детей грудного и раннего возраста на эпидемиологические проявления заболеваемости населения Красноярского края различными клиническими формами пневмококковой инфекции за период 2009-2019 гг., а также изменения сероти-

повой и клональной структуры изолятов *S. pneumoniae*, включая распространенность резистентных вариантов данного микроорганизма в периоды до начала массовой иммунизации конъюгированными пневмококковыми вакцинами в рамках НКПП и на фоне ее проведения; проводится обсуждение и анализ полученных результатов в соответствии с данными исследований, представленных в отечественной и зарубежной литературе.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Продолжить изучение распространенности и этиологической роли *S. pneumoniae* на территории Красноярского края с определением серотиповой принадлежности, генотипа, механизмов вирулентности и резистентности к антибактериальным препаратам.
2. Провести анализ серотиповой и клональной структуры *S. pneumoniae* у детей в зависимости от своевременности и кратности иммунизации.
3. Исследовать серотиповой пейзаж, клональную структуру и резистентность к антибактериальным препаратам изолятов *S. pneumoniae*, полученных от взрослых, как здоровых, так и госпитализированных с различными нозоформами пневмококковой инфекции.
4. Провести полногеномный анализ изолятов *S. pneumoniae*, вызвавших инвазивные формы пневмококковой инфекции.

ВЫВОДЫ

1. В период проведения универсальной иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок произошли существенные изменения эпидемиологических проявлений заболеваемости при всех клинических формах:

- заболеваемость населения гнойным бактериальным менингитом снизилась в 2,2 раза, темп снижения увеличился на 25,8%, среднегодовое количество госпитализированных детей уменьшилось на 35,1%, удельный вес тяжелых пневмококковых менингитов у взрослых уменьшился в 2 раза;

- темпы снижения заболеваемости населения болезнями среднего уха и сосцевидного отростка увеличились в 1,8 раза, доля двусторонних отитов снизилась на 10,3%, у привитых детей двусторонние и осложненные формы не регистрировались, у взрослых их удельный вес снизился в 1,9 раза;

- заболеваемость внебольничными пневмониями, как среди детей, так и среди взрослых, сохраняла тенденцию к росту, при этом частота развития тяжелых осложненных форм ВБП у детей уменьшилась в 2,5 раза, у привитых детей – в 5 раз, у взрослых – в 1,6-1,9 раза.

2. Снижение заболеваемости детей гнойным бактериальным менингитом и острым средним отитом, детерминировано массовой иммунизацией детей грудного и раннего возраста, регламентированной НКПП, на 86 и 64%, соответственно. Иммунизация взрослого населения, ре-

гламентированная календарем по эпидпоказаниям, вследствие малых объемов, не оказала влияния на интенсивность эпидемического процесса при данных клинических формах у взрослого населения.

3. *S. pneumoniae* на фоне универсальной иммунизации детей продолжает оставаться ведущим возбудителем гнойного бактериального менингита и острого гнойного среднего отита, как у детей (41,7 и 27,5%), так и у взрослых (61 и 44%, соответственно). При внебольничной пневмонии бактериальной этиологии ведущая этиологическая роль у детей принадлежит энтерококкам, у взрослых – грамотрицательным микроорганизмам.

4. Установлен выраженный популяционный эффект универсальной иммунизации детей раннего возраста (снижение заболеваемости во всех возрастных группах населения вследствие снижения количества источников возбудителя инфекции, включая больных и носителей *S. pneumoniae*, среди детей) при гнойном бактериальном менингите и остром гнойном среднем отите – заболеваниях с ведущей этиологической ролью *S. pneumoniae*. Отсутствие популяционного эффекта при внебольничной пневмонии обусловлено малой долей *S. pneumoniae* в этиологической структуре заболеваемости.

5. На фоне массовой иммунизации детей раннего возраста произошло существенное снижение уровня носительства *S. pneumoniae* среди детей в возрасте до 5 лет – с 41,5 до 19,9%. Среди детей старшего возраста снижение уровня носительства было менее выраженным – с 13,5 до 9%. Преобладающими серотипами *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет являлись 23F, 19F, 19A, 6AB, 15BC. На фоне иммунизации установлено уменьшение распространенности «вакцинных» серотипов 23F и 19A при одновременном увеличении доли 11AD и появлении «невакцинных» вариантов 8, 10A, 17F, 22F, 24ABF, 34 и 39. В группе здоровых детей 6-17 лет серотиповой пейзаж отличался: более часто встречались типы с выраженной капсулой – 3 и 33AF/37 и представители 9й серогруппы – 9AV и 9LN; в период массовой иммунизации изменения серотипового пейзажа у детей старшего возраста были менее выражены. У детей, госпитализированных по поводу гнойного бактериального менингита, острого гнойного среднего отита и внебольничной пневмонии, обусловленных *S. pneumoniae*, ведущая роль принадлежала серотипу 19F; существенного изменения серотипового пейзажа на фоне массовой иммунизации не отмечалось.

6. Популяция штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от детей, отличалась значительным разнообразием генотипов с преобладанием глобально-распространенных клональных комплексов 320, 315, 230, 156 и 81, удельный вес которых на фоне вакцинопрофилактики снижался за счет частичной элиминации соответствующих серотипов. Подавляющее большинство генетических вариантов *S. pneumoniae* (93,4%) встречается как у детей с инфекционными заболеваниями, так и у здоровых детей.

7. Массовая иммунизация детей раннего возраста против пневмококковой инфекции привела к снижению распространенности штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к бета-лактамам (пенициллину и цефуроксиму – на 20%, амоксициллину – на 13%, цефтриаксону – на 11%), макролидам – на 7%, линкозамидам – на 9%, тетрациклинам – на 7,6%, значительному уменьшению распространенности изолятов *S. pneumoniae* с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам (в 1,5 раза). Снижение резистентности обусловлено частичной элиминацией «вакцинных» серотипов *S. pneumoniae* 19A, 23F, 6A и 6B.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека рекомендовать:

- предусмотреть в системе эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией учет случаев пневмококковых менингитов, острых средних отитов и внебольничных пневмоний, подтвержденных лабораторно;
- усовершенствовать микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией, в части определения серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во всех возрастных группах населения;

2. Министерству здравоохранения Российской Федерации:

- в рамках микробиологического мониторинга *S. pneumoniae* организовать определение резистентности выделенных культур к антибактериальным препаратам;
- в календаре прививок по эпидпоказаниям актуализировать перечень групп риска, подлежащих приоритетной иммунизации против пневмококковой инфекции.

3. Профильным НИИ рекомендовать проведение многоцентровых исследований с целью установления актуальной этиологической структуры возбудителей внебольничных пневмоний с охватом всего спектра патогенов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, и приравненных к ним

1. Бактерионосительство пневмококков среди детей города Красноярска / Н. В. Бахарева, **И. Н. Протасова**, О. В. Перьянова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – Т. 65, № 4. – С.73–77.

2. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей города Красноярска / **И. Н. Протасова**, О. В. Перьянова, Н. В. Бахарева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 2. – С.144–148.

3. **Протасова, И.Н.** Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей / **И. Н. Протасова**, О. В. Перьянова, Н. А. Ильенкова // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С.78–82.

4. Молекулярно-эпидемиологические особенности *Streptococcus pneumoniae* у детей Красноярского края / **И. Н. Протасова**, Н. В. Бахарева, О. В. Перьянова О.В. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 5. – С.67–72.
5. Смена серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей, вакцинированных 7-валентной конъюгированной вакциной / **И. Н. Протасова**, Н. В. Бахарева, О. В. Перьянова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – Т. 78, № 5. – С.69–71.
6. **Протасова, И. Н.** Острый средний отит у детей: этиология и проблемы антибактериальной терапии / **И. Н. Протасова**, О. В. Перьянова, Т. С. Подгрушная // Вестник оториноларингологии – 2017. – Т. 82, № 2. – С. 84–89.
7. Ильенкова, Н. А. Внебольничная пневмония у детей, вызванная пневмококками MLSB- и М-фенотипа, на примере клинических случаев / Н. А. Ильенкова, **И. Н. Протасова**, Е. С. Соколовская // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 175–179.
8. Этиологическая роль мультирезистентных *Streptococcus pneumoniae* при остром гнойном среднем отите у детей / **И. Н. Протасова**, С. В. Домрачева, О. Ю. Волкова О.Ю. [и др.]. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 6. – С.92–98.
9. Molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae*, particularly serotype 19A/ST320, that emerged in Krasnoyarsk, Russia / **I. N. Protasova**, T. W. Wan, N. V. Bakhareva [et al.] // Microbiology and Immunology. – 2017. – V. 61. – P. 359–370.
10. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика и резистентность пневмококков у детей дошкольного возраста / **И. Н. Протасова**, Н. В. Бахарева, О. В. Перьянова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3. – С.73–79.
11. Пневмококковый менингит у взрослых: клинико-эпидемиологические и диагностические аспекты / Т. А. Елистратова, Е. П. Тихонова, **И. Н. Протасова**, В. С. Емельяшин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 3. – С.63–67.
12. Клинический случай повторного пневмококкового менингита у ребенка, перенесшего черепно-мозговую травму / Г. П. Мартынова, И. А. Кутищева, **И. Н. Протасова** [и др.] // Лечение и профилактика. – 2019. – Т. 9, № 1. – С.71–75.
13. **Протасова, И. Н.** Эпидемиология серотипов пневмококка у детей с внебольничной пневмонией и носителей в г. Красноярске / **И. Н. Протасова**, Н. А. Ильенкова, Е. С. Соколовская // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С.78–82.
14. Этиологическая роль и молекулярно-генетические особенности *Streptococcus pneumoniae* при инфекционных заболеваниях у детей / **И. Н. Протасова**, Г. П. Мартынова, Н. А. Ильенкова [и др.] // Детские инфекции. – 2020. – Т. 19, № 1. – С.7–12.
15. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar / S. Sidorenko, W. Rennert, Y. Lobzin [et al.] // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2020. – V. 96, № 1. – 114914.
16. Пневмококковые менингиты у детей: клинико-эпидемиологические особенности, серотиповой пейзаж циркулирующих возбудителей в Красноярском крае / Г. П. Мартынова, **И. Н. Протасова**, И. А. Кутищева [и др.]. // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С.43–49.
17. Носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей школьного возраста / **И. Н. Протасова**, Н. В. Бахарева, Н. А. Ильенкова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 30. – С. 57–60.
18. Эпидемиология серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей на фоне универсальной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции / **И. Н. Протасова**, С. В. Сидоренко, И. В.

Фельдблюм, Н. В. Бахарева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 54–66.

19. Профилактическая эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины / **И. Н. Протасова**, И. В. Фельдблюм, Н. В. Бахарева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 37–55.

Публикации в других изданиях

20. Бактерионосительство пневмококков в детских организованных коллективах г. Красноярск / Н. В. Бахарева, О. В. Перьянова, **И. Н. Протасова** [и др.] // Актуальные вопросы бактериологии: материалы научно-практической конференции. – Томск, СибГМУ. – 2011. – С.10–13.

21. Актуальность проблемы бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* у детей в возрасте до 5 лет / **И. Н. Протасова**, О. В. Перьянова, Н. В. Бахарева [и др.] // Поддержка развития внутрироссийской мобильности научных и научно-педагогических кадров путем выполнения научных исследований молодыми учеными и преподавателями в научно-образовательных центрах: материалы 2-й научно-практической школы-семинара молодых ученых (Тольятти, 18-21 декабря 2012 г.). – Тольятти, ТГУ. – С. 215–219.

22. **Protasova, I. N.** Streptococcus pneumoniae carriage in children of Krasnoyarsk city / **I. N. Protasova**, N. V. Bakhareva, O. V. Perianova // Bacteriophages and Probiotics – Alternatives to Antibiotics: abstract book (Tbilisi, July 1-4, 2012). – Tbilisi, 2012. – P.121.

23. Streptococcus pneumoniae carriage in children in Krasnoyarsk / **I. N. Protasova**, N. V. Bakhareva, S. V. Memnonova [et al.] // 49th Japanese Society of Bacteriology Chubu-Branch Meeting: abstract book (Kanazawa, November 9-10, 2012) – Kanazawa, 2012. – P. 29.

24. Бактерионосительство *Streptococcus pneumoniae* среди детей г. Красноярск / Н. В. Бахарева, **И. Н. Протасова**, О. В. Перьянова [и др.] // Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации: материалы X съезда научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 12-13 апреля 2012 г.) – Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 1-2. – С. 240–241.

25. Молекулярно-эпидемиологические особенности *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей города Красноярск / Н. В. Бахарева, С. В. Сидоренко, Т. Ямамото [и др.] // Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 25-27 марта 2013 г.). – М., 2013. – С. 46–47.

26. Japan-Russia Research Collaboration. Molecular characterization of MRSA, *H. pylori* and *S. pneumoniae* in Russia / O. Khokhlova, I. Reva, **I. Protasova**, W. Hung // Japan-Russia International Workshop 2013 (JRIW2013): abstract book (Tokyo-Kyoto, October 26-31, 2013) – IMERC, 2013. – P. 70.

27. Streptococcus pneumoniae serotypes distribution before and after the vaccination with 7-valent polysaccharide conjugate vaccine / **I. N. Protasova**, O. V. Peryanova, N. V. Bakhareva [et al.] // Japan-Russia International Workshop 2013 (JRIW2013): abstract book (Tokyo-Kyoto, October 26-31, 2013) – IMERC, 2013. – P. 63.

28. Молекулярно-эпидемиологические особенности и резистентность педиатрических изолятов *Streptococcus pneumoniae* в Красноярском крае / **И. Н. Протасова**, Н. В. Бахарева, О. В. Перьянова [и др.] // Тезисы XVI Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной

терапии (Москва, 21-23 мая 2014 г.). – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 2, Прил. 1. – С. 32.

29. Распространенность, серотиповой пейзаж и чувствительность к антибактериальным препаратам *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей-бактерионосителей / Т. А. Елистратова, **И. Н. Протасова**, О. В. Перьянова, Н. В. Бахарева // Российско-китайская научно-практическая конференция по медицинской микробиологии и клинической микологии (XVIII Кашкинские чтения): тезисы докладов (Санкт-Петербург, 9-11 июня 2015 г.). – Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т. 17., № 2. – С. 68.

30. Елистратова, Т.А. Роль микрофлоры верхних дыхательных путей в развитии оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ / Т. А. Елистратова, **И. Н. Протасова**, И. В. Сергеева // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – Т. 8., № 2. – С. 60.

31. **Протасова, И. Н.** Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* у детей дошкольного возраста города Красноярск / **И. Н. Протасова**, О. В. Перьянова, Н. В. Бахарева // Тезисы XVIII Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии (Москва, 25-27 мая 2016 г.). – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 2, Прил. 1 – С. 36.

32. *Streptococcus pneumoniae* sero/genotypes in children of Krasnoyarsk, Russia / **I. N. Protasova**, O. V. Peryanova, N. V. Bakhareva [et al.] // Japan-Russia G-MedEX Project: International Symposium on Educational and Scientific Development: program and abstract book (Krasnoyarsk, September 8-9, 2016). – Krasnoyarsk, KrasSMU. – 2016. – P. 28.

33. Пневмококковый менингит у взрослых: клинические и диагностические аспекты / Т. А. Елистратова, Е. П. Тихонова, **И. Н. Протасова** [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 26-28 февраля 2018 г.). – М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2018. – С. 68.

34. Распространенность пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину среди детей Красноярского края / **И. Н. Протасова**, Н. В. Бахарева, Н. А. Ильенкова [и др.] // XXI Международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии: тезисы (Москва, 22-24 мая 2019 г.). – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, Прил. 1. – С. 52.

35. Устойчивость выделенных от детей изолятов *Streptococcus pneumoniae* к эритромицину, клиндамицину и тетрациклину / **И. Н. Протасова**, Н. В. Бахарева, Н. А. Ильенкова [и др.] // XXII Международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии: тезисы (Онлайн, 24-26 ноября 2019 г.). – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, Прил. 1. – С. 22–23.

36. Серотипы *Streptococcus pneumoniae* при инфекционных заболеваниях у детей / **И. Н. Протасова**, Г. П. Мартынова, Н. А. Ильенкова [и др.] // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика: материалы XI Всероссийского ежегодного конгресса (Санкт-Петербург, 12-13 октября 2020 г.). – Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 4, Прил. 1. – С. 94.

37. **Протасова, И. Н.** Резистентность пневмококка к антибактериальным препаратам на фоне вакцинопрофилактики / **И. Н. Протасова** // Поликлиника. – 2021. – № 4. – С. 22–28.

38. Кутищева, И. А. Пневмококковые менингиты у детей / И. А. Кутищева, Г. П. Мартынова, **И. Н. Протасова** // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика.

тика: материалы XIII Всероссийского ежегодного конгресса (Санкт-Петербург, 10-11 октября 2022 г.). – Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 4, Прил. 2. – С. 69–70.

39. **Протасова, И. Н.** Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и резистентность / **И. Н. Протасова**, И. В. Фельдблюм, С. В. Сидоренко // Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 26-28 октября 2022 г.). – М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2022. – С. 145.

40. **Протасова, И. Н.** Серотипы *Streptococcus pneumoniae* у детей на фоне вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции / **И. Н. Протасова**, С. В. Сидоренко, И. В. Фельдблюм // Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 26-28 октября 2022 г.). – М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2022. – С. 263.

Монографии

41. Pathogens and Infections: Medical Textbook / A. Nishiyama, T. Takano, I. Reva [et al.]; ed. T. Yamamoto – Niigata: Niigata printing company, 2013. – Vol. 2. – 142 p.: ill. – (Battle and Medical Application).

42. Pathogens and Infections: Medical Textbook / T.-W. Wan, I. Reva, Y. Iwao [et al.]; ed. T. Yamamoto. – 2nd ed. – Niigata: Niigata printing company, 2017. – 226 p.: ill. – (Battle and Medical Application). – ISBN 978-4-907458-02-7.

43. Вакцинопрофилактика у детей и взрослых: руководство для врачей / М. Х. Алыева, Б. И. Асланов, А. В. Бикмиева [и др.]; ред. И. В. Фельдблюм, Л. П. Зуева, Б. И. Асланов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 288 с. – ISBN 978-5-9704-7368-9.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТСС – Американская коллекция типовых культур

СС – клональный комплекс

MLST – мультилокусное секвенс-типирование

ST – секвенс-тип

ВБП – внебольничная пневмония

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГБМ – гнойный бактериальный менингит

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МПК – минимальная подавляющая концентрация

ОСО, ОГСО – острый средний отит, острый гнойный средний отит

ПИ – пневмококковая инфекция

ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина

ПКВ7, ПКВ10, ПКВ13, ПКВ15, ПКВ20 – 7-, 10-, 13-, 15- и 20-валентные пневмококковые конъюгированные вакцины

ПМ – пневмококковый менингит

ППСВ23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина

ПСБ – пенициллинсвязывающие белки

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Р – резистентность к антимикробному препарату

СМП – среднемноголетний показатель

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Ч – чувствительность к антимикробному препарату

Ч/ув. эксп. – чувствительность при повышенной экспозиции к антимикробному препарату

Научное издание

Протасова Ирина Николаевна

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
И СЕРОТИПОВОГО ПЕЙЗАЖА *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
НА ФОНЕ УНИВЕРСАЛЬНОЙ ВАКЦИНАЦИИ**

3.2.2. Эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Подписано в печать 02.03.2023. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 2. Тираж 100 экз. Заказ № _____

Отпечатано в типографии ЗАО «Луна-Река»

Адрес: 660075, г. Красноярск, ул. Маерчака, д. 8, стр.