

На правах рукописи

**КОШКАРИНА
Евгения Андреевна**

**СОВРЕМЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО
ПРОЦЕССА ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ**

3.2.2. Эпидемиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Ковалишена Ольга Васильевна**

Официальные оппоненты:

Фельдблюм Ирина Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эпидемиологии и гигиены федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ботвинкин Александр Дмитриевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «5» октября 2023 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б и на сайте организации: www.kazangmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Тافеева Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Внебольничные пневмонии (ВП) в настоящее время являются одним из наиболее частых инфекционных заболеваний, а также одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней в мире (Брико Н.И. и соавт., 2022; Ball J.I. et al., 2018; Sadikov N. et al., 2021). В период, предшествующий пандемии COVID-19, показатель заболеваемости ВП колебался в разных странах от 206⁰/₀₀₀₀ до 799⁰/₀₀₀₀ (Bjarnason A. 2018). В Российской Федерации среднемноголетний показатель заболеваемости ВП за 2011-2018гг. составил 391,82⁰/₀₀₀₀. Наиболее частыми возбудителями ВП являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, респираторные вирусы. В период пандемии новой коронавирусной инфекции основным этиологическим агентом ВП стал вирус SARS-CoV-2, а также сочетание SARS-CoV-2 с другими патогенами (Попова А.Ю. и соавт., 2020; Chen N. et al., 2020).

Современная эпидемиологическая обстановка по ВП активно изменяется, что требует адекватного реагирования и развития системы эпидемиологического надзора и контроля ВП (Фельдблюм И.В. и соавт., 2015; Киселевич М.М. и соавт., 2020; Кравченко Н.А., Ботвинкин А.Д., 2022; Qu J. et al., 2022).

Степень разработанности темы исследования

В последние десятилетия большинство исследований посвящены изучению заболеваемости, смертности, распространенности ВП, но эти данные недостаточно учитывают этиологию ВП. С позиции этиологии описаны преимущественно эпидемические процессы пневмококковых пневмоний и пневмоний при COVID-19, а также в ряде научных исследований микоплазменных пневмоний (МП), легионеллезных пневмоний и ВП при гриппе (Скопенко А.М., 2019; Жукова Л.И. и соавт., 2021; Arnold F.W. et al., 2016). Разработана система эпидемиологического надзора за ВП, однако он осуществляется суммарно за ВП как за нозологической группой, без учета клинико-эпидемиологических и этиологических особенностей ВП.

Цель исследования – на основании изучения современных проявлений заболеваемости внебольничными пневмониями научно обосновать и разработать пути совершенствования эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями с учетом различной этиологии.

Задачи исследования

1. Дать комплексную оценку заболеваемости внебольничными пневмониями в Нижегородской области и Приволжском федеральном округе на основе ретроспективного анализа заболеваемости за период с 2006 по 2019 гг..

2. Дать клинико-эпидемиологическую и этиологическую характеристику внебольничных пневмоний у госпитализированных пациентов Нижегородской области по ретроспективным данным и данным проспективного наблюдения в предпандемический период и начало пандемии COVID–19.

3. Оценить эпидемиологические особенности микоплазменных пневмоний, включая характеристику групповой и вспышечной заболеваемости, и изучить распространённость носительства *M.pneumoniae* среди различных возрастных групп населения.

4. Сравнить диагностическую значимость различных лабораторных методов микробиологической диагностики внебольничных пневмоний у детей на этапе госпитализации в разные сроки и разработать схемы диагностики внебольничных пневмоний микоплазменной и другой этиологии.

5. Научно обосновать и разработать пути совершенствования эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями с учетом этиологии.

Научная новизна

Получены новые научные данные о современных проявлениях заболеваемости внебольничных пневмоний в предпандемический период и период начала пандемии новой коронавирусной инфекции. На основании территориальной характеристики заболеваемости внебольничными пневмониями в масштабах региона и округа с использованием геоинформационных (ГИС) технологий выделены кластеры территорий с различными проявлениями эпидемического процесса и подходами к эпидемиологическому надзору.

Установлены современные клинико-эпидемиологические особенности микоплазменных пневмоний. Впервые определены типовые характеристики эпидемических вспышек и групповой заболеваемости пневмониями микоплазменной этиологии. Впервые дана оценка распространенности носительства *M.pneumoniae* среди разных возрастных групп, установлена крайне низкая частота носительства - $1,96 \pm 1,07\%$ среди населения региона: среди взрослых - $4 \pm 2\%$ и среди детей - $0,88 \pm 0,6\%$ ($p=0,003$), в том числе среди детей, посещающих детские образовательные учреждения (ДОО) - $0,98 \pm 0,6\%$, среди школьников - $0,78 \pm 0,6\%$.

На основании сравнительной оценки диагностической эффективности применяемых методов лабораторной диагностики внебольничных пневмоний у детей на этапе госпитализации установлена наибольшая диагностическая эффективность выявления *M.pneumoniae* по схеме «иммуноферментный анализ +полимеразная цепная реакция» «ИФА+ПЦР» независимо от сроков

заболевания и госпитализации, а также антибиотикотерапии (установка этиологии в 71,4% случаев).

Научно обоснован и разработан этиологически ориентированный эпидемиологический надзор, основанный на совершенствовании микробиологического и эпидемиологического мониторингов и эпидемиологической диагностики внебольничных пневмоний, в том числе микоплазменной этиологии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дана комплексная оценка заболеваемости ВП в многолетней динамике в предпандемический период новой коронавирусной инфекции.

Установлены эпидемиологические особенности МП, характеризующиеся выраженной тенденцией к росту ($T=27\%$) заболеваемости, увеличением доли *M.pneumoniae* в общей этиологической структуре расшифрованных ВП (до $56,72 \pm 2,52\%$), мозаичностью выявления и регистрации случаев заболевания, проявлением в виде групповой и вспышечной заболеваемости.

Определены типовые характеристики вспышек МП: длительное течение (в среднем 65 ней), хронический характер, поражение различных возрастных групп школьников, с преобладанием учащихся средних классов, с вовлечением взрослых и невысокой пораженностью в целом по детским учреждениям. Установлена крайне низкая распространенность носительства *M.pneumoniae* среди взрослых и детей в регионе, что позволяет считать обнаружение *M.pneumoniae* у пациента с клиническими и рентгенологическими признаками пневмонии как этиологически значимое.

Разработан универсальный алгоритм диагностики ВП, включающий различные диагностические схемы, ориентированные на каждый выявленный случай ВП с учетом клинических и эпидемиологических данных и микробиологических методов диагностики с наибольшей диагностической эффективностью и возможностью обследования больных независимо от срока от начала заболевания, госпитализации и антибиотикотерапии. В рамках алгоритма отдельно разработана схема диагностики МП. Внедрение разработанных подходов диагностики позволило повысить этиологическую расшифровку в 3,4 раза.

Даны рекомендации по совершенствованию эпидемиологической диагностики при групповой и вспышечной заболеваемости ВП.

Разработан чек-лист по оценке мероприятий по профилактике ВП в ДОУ с учетом типичных нарушений санитарно-эпидемиологических требований в очагах групповой и вспышечной заболеваемости ВП.

Полученные собственные результаты и имеющиеся научные данные дают основание рассматривать эпидемический процесс ВП как совокупность

эпидемических процессов пневмоний различной этиологии, что требует дифференцированного подхода к эпидемиологическому надзору и контролю. Одним из путей реализации такого подхода является этиологический ориентированный эпидемиологический надзор за ВП.

Результаты исследования использовались при формировании раздела по ВП в Электронном эпидемиологическом атласе Приволжского федерального округа (ПФО) (URL: <http://epid-atlas.nniiem.ru/>), также вошли в методические рекомендации «Этиологически ориентированный эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями» (утверждены главным внештатным специалистом – эпидемиологом Минздрава России в ПФО от 04.06.2022г.). Результаты внедрены в практическую деятельность медицинских организаций: НИИ Профилактической медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (акт внедрения 22.11.2021г.), ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая больница №23» г. Нижнего Новгорода» (акт внедрения 24.11.2021г.). Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины и кафедре клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (акт внедрения 27.12.2021г.).

Методология и методы исследования

Методология исследования определена принципами доказательной медицины и организована в соответствии с поставленными целью и задачами. В дизайне исследования использован системный подход с применением эпидемиологических (описательно-оценочные и аналитические исследования), микробиологических (молекулярно-генетические, иммунологические, бактериологические) и статистических методов, а также ГИС-технологий.

Положения, выносимые на защиту

1. Современные проявления заболеваемости внебольничными пневмониями характеризовались высоким уровнем заболеваемости, с выраженной тенденцией к росту и наличием синхронных эпидемических подъемов и спадов заболеваемости в многолетней динамике; наибольшей заболеваемостью среди детей 3-6 лет; двумя сезонными подъемами; низкой долей этиологически расшифрованных внебольничных пневмоний, выраженной географической неравномерностью распределения заболеваемости и смертности, наличием кластеров территорий с различными проявлениями эпидемического процесса.

2. Эпидемиологическими характеристиками внебольничных пневмоний микоплазменной этиологии являлись: среднемноголетний показатель заболеваемости на уровне $3,4^{0}_{0000}$ [95%ДИ 0,3-6,5] с выраженной тенденцией к росту, рост доли *M.pneumoniae* в общей этиологической структуре

внебольничных пневмоний, проявление в виде групповой и вспышечной заболеваемости, имеющей типовые характеристики, мозаичность регистрации случаев по территориям, низкая частота носительства *M.pneumoniae* среди населения и различных возрастных групп.

3. Основой этиологически ориентированного эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями является оптимизированный эпидемиологический мониторинг с эпидемиологической диагностикой и микробиологический мониторинг с универсальным алгоритмом диагностики внебольничных пневмоний, повышающий этиологическую расшифровку в 3,4 раза.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечена комплексным и многолетним характером наблюдения, большим объемом данных и адекватностью статистической обработки.

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии по инфекционной патологии, микробиологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (14 ноября 2022г.).

Результаты работы доложены и обсуждены на конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (г. Москва, 2018г.); V Всероссийская конференция молодых ученых и студентов с международным участием VolgaMedScience (г. Нижний Новгород, 2019г.); 4-й Евро-Азиатский саммит специалистов по пневмококковой инфекции (г. Санкт-Петербург, 2020г.); III Международная научно-практическая конференция «Школа эпидемиологов: теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии» (г. Казань, 2021г.); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности» (г. Уфа, 2021г.); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (г. Москва, 2021г.).

Результаты исследования опубликованы в 9 работах, в том числе в 4 статьях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 197 страницах и состоит из введения, 1 главы обзора литературы, 1 главы описания материалов и методов

исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (78 отечественных и 74 зарубежных источника). Диссертация включает 45 рисунков, 11 таблиц и 3 приложения.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах работы, включая формулировку цели, задач, разработку программы исследования, организацию и проведение исследований. Автором была создана база данных, проведена статистическая обработка материала и анализ результатов. Суммарная доля участия автора в проведении исследования составляет 90%.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 диссертационной работы дана общая современная клинико-эпидемиологическая характеристика ВП и факторов, влияющих на риски их возникновения, на основе анализа опубликованных исследований.

В главе 2 представлены материалы и методы исследования. Исследование носило комплексный многолетний характер.

Клиническими базами исследования являлись ГБУЗ НО «Детская инфекционная больница №8», ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая больница №23» и ковидный госпиталь г. Н. Новгорода. Всего в исследование вошло: 2038 медицинских документа, 143607 пациента с ВП, результаты обследования 349 очагов групповой и вспышечной заболеваемости ВП, 325 человек разных возрастов без признаков острой респираторной инфекции (ОРИ) для оценки носительства возможных возбудителей ВП, 1068 образца клинического материала. Всего проведено 2983 лабораторных исследований.

Комплексная оценка современных проявлений заболеваемости ВП была проведена на основе ретроспективного анализа заболеваемости ВП населения Нижегородской области и ПФО за 14-летний период (с 2006 по 2019гг.) и оперативного анализа вспышечной заболеваемости. Заболеваемость и смертность населения от ВП рассчитывали по данным ф.№2 федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», проводился анализ и других форм статистического наблюдения, отчетных документов и медицинской документации. Был сформирован и в дальнейшем использовался раздел по ВП в электронном эпидемиологическом атласе ПФО с использованием ГИС-технологий ([URL:http://epid-atlas.nniiem.ru/](http://epid-atlas.nniiem.ru/), ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора).

Клинико-эпидемиологическая и этиологическая характеристика ВП в Нижегородской области также проводилась на основании:

- ретроспективного анализа данных историй болезней пациентов, госпитализированных с диагнозом «внебольничная пневмония» в 2 инфекционных стационара в предпандемический период за 2018–2019гг. (716 ед.);

- проспективного наблюдения за детьми с ВП, госпитализированными в инфекционные стационары в начале пандемии в январе-марте 2020г. (96 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет);

- проспективного наблюдения за взрослыми пациентами, госпитализированными с диагнозом COVID-19 в ковидный госпиталь в мае-июне 2020г. (56 человек старше 18 лет).

Для оценки распространенности носительства *M.pneumoniae* и других основных возбудителей ВП было проведено эпидемиологическое исследование поперечного среза населения без признаков ОРИ с апреля по июнь 2021г. Всего было обследовано 325 человек, в том числе 102 ребенка дошкольного возраста (3-6 лет), 128 детей школьного возраста (7-17 лет), 95 взрослых (старше 18 лет).

Сравнительная оценка диагностической значимости различных лабораторных методов микробиологической диагностики проводилась по результатам проспективного выборочного сравнительного аналитического эпидемиологического исследования 50 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных с клиническим и рентгенологическим подтверждением диагноза «ВП, средней степени тяжести /тяжелое течение» в два этапа в феврале-марте 2020г. Из них: на 1 этапе 21 ребенок обследован для разработки схемы диагностики МП с использованием ПЦР и ИФА; на 2 этапе 29 детей обследовано для разработки схемы диагностики ВП, вызванной *S.pneumoniae* с использованием ПЦР и иммунохроматографического анализа (ИХА).

В работе использовались молекулярно-генетические методы – ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на наличие генетического материала *S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *H.Influenzae* и SARS-CoV-2; иммунологические (серологические) методы - ИХА на наличие растворимого антигена *S.pneumoniae* в моче и ИФА для обнаружения специфических IgM- и IgG-антител в крови к *M.pneumoniae*; бактериологические методы с масс-спектрометрией.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензионного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 и R 3.6.0 (RStudio), пакет epiR, и Microsoft Office. Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения сроков положительных результатов с учетом наличия сопряженных выборок использовался ранговый критерий Уилкоксона. Данные представлены в виде пропорции (%) или как

среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD). Относительные показатели рассчитывались с определением доверительных интервалов (ДИ) с вероятностью безошибочного прогноза 95% методом ДеЛонга. За критический уровень значимости принят $p \leq 0,05$. В иерархическом кластерном анализе использовался способ квадрата евклидова расстояния; вычисления расстояний между кластерами осуществлялись по методу межгрупповой связи.

Глава 3 содержит комплексную оценку заболеваемости ВП в Нижегородской области и ПФО за предпандемический период (с 2006 по 2019гг.) и начала пандемии COVID–19.

Установлено, что среднемноголетняя заболеваемость ВП на территории Нижегородской области за 14 лет составила $466,0^{0/0000}$ [95%ДИ 448,7-483,2], что практически совпадает со среднемноголетним показателем ПФО $473,2^{0/0000}$ [95%ДИ 456,6-489,9], но достоверно превышает среднемноголетний показатель по РФ $406,2^{0/0000}$ [95%ДИ 394,7-417,7] ($p=0,003$) (Рисунок 1). В многолетней динамике различия в уровне заболеваемости сохранялись и наблюдалась выраженная тенденция к росту заболеваемости ВП в Нижегородской области ($T_{\text{среднемн.прироста}} = 8,9\%$ и ПФО ($T_{\text{среднемн.прироста}} = 7,9\%$) и умеренная тенденция к росту в РФ ($T_{\text{среднемн.прироста}} = 2,2\%$).

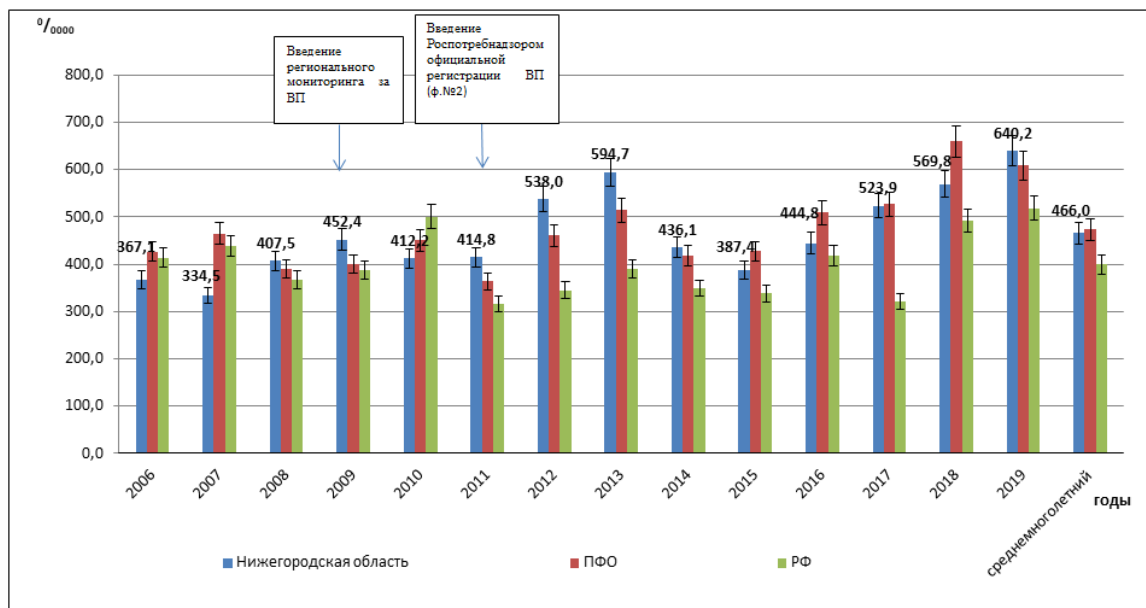


Рисунок 1 - Многолетняя динамика заболеваемости ВП населения на территории РФ, ПФО и Нижегородской области за период 2006-2019гг. (на 100 тыс. населения)

Выявлена выраженная географическая неравномерность показателей заболеваемости ВП по районам Нижегородской области и субъектам ПФО (среднемноголетние показатели различались в 6,9 и в 2,3 раза, соответственно,

по отдельным годам максимально в 13 и в 71 раз), что может свидетельствовать о различиях в уровне диагностики и качестве эпидемиологического надзора.

На основе кластерного анализа и ГИС-технологий выделены кластеры районов Нижегородской области и субъектов ПФО, отличающиеся по уровню заболеваемости, темпу роста и характеру многолетней динамики и требующие различного подхода к эпидемиологическому надзору. Так, по Нижегородской области были выделены следующие типы районов: 1) районы с наиболее высоким уровнем заболеваемости, тенденцией к росту и схожей динамикой заболевания (2 района); 2) районы, резко отличающиеся от других и требующие углублённого анализа (4 района); 3) районы риска с выраженными изменениями в динамике заболеваемости (11 районов) и 4) районы со стабильно низкой заболеваемостью, требующие оценки качества диагностики и эпидемического надзора (28 районов) (Рисунок 2). Среди субъектов ПФО выделены аналогичные кластеры.

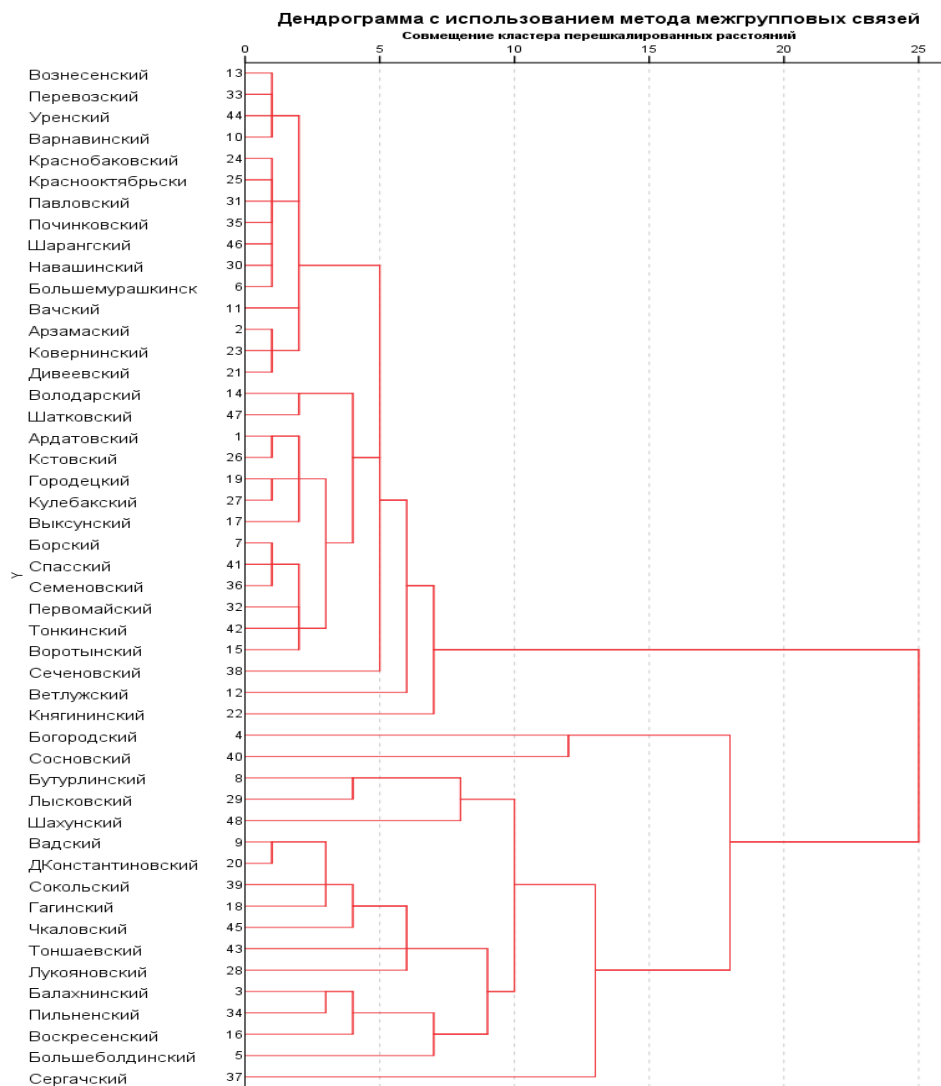


Рисунок 2 - Иерархический кластерный анализ заболеваемости ВП населения районов Нижегородской области за 2011-2019 гг.

Этиология ВП в Нижегородской области, по официальным среднесноголетним данным, была установлена только в $32,04 \pm 0,7\%$ среди всех зарегистрированных случаев, при этом бактериальные ВП составляли $96,91 \pm 0,2\%$. На долю *S.pneumoniae* приходилось менее 4% от числа расшифрованных ВП бактериальной этиологии. Низкая доля этиологически расшифрованных ВП свидетельствует о несовершенстве существующих подходов к микробиологической диагностике и недостаточном качестве ее проведения.

Многолетняя динамика повозрастной заболеваемости ВП по Нижегородской области характеризовалась наибольшим уровнем заболеваемости ВП среди детей 1-2 лет (при отсутствии тенденции $T_{\text{среднемн.снижения}} = -0,6\%$) и 3-6 лет (с умеренной тенденцией к росту $T_{\text{среднемн.прироста}} = 3,74\%$), резким снижением заболеваемости ВП у взрослых (18 лет и старше) с 2017г., синхронностью основных эпидемических подъемов и спадов заболеваемости ВП во всех возрастных группах детей.

В возрастной структуре заболеваемости ВП по субъектам ПФО лидировало взрослое население, среди детей с ВП преобладала группа 3-6 лет.

Не удалось выявить влияния вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции на заболеваемость ВП в анализируемый период времени в рамках эпидемиологического надзора, что обусловлено еще недостаточной долей привитых и среди населения (в РФ – 8,6%, в ПФО – 8,0%, в Нижегородской области – 8,7%), и среди детей (от 0 до 18 лет – 33,6%, 33,2% и 35,6%, соответственно), а также невозможностью оценки влияния на заболеваемость пневмококковой пневмонией из-за отсутствия этиологической расшифровки (доля ВП пневмококковой этиологии за 2016-2019гг., по официальным данным, составила $6,67 \pm 1,5\%$ без учета возраста).

Среднесноголетний показатель смертности в Нижегородской области составил $1,08^{0/0000}$ [95%ДИ 0,38-1,78], что существенно ниже среднесноголетнего показателя смертности от ВП по ПФО – $9,21^{0/0000}$ [95%ДИ 6,12-12,3] и по РФ – $9,69^{0/0000}$ [95%ДИ 7,08-14,79] ($p=0,005$).

Выявлено низкое качество организации микробиологических обследований: низкий охват микробиологической диагностикой ($65,09 \pm 2,51\%$ от всех случаев ВП), низкая доля этиологической расшифровки ($27,36 \pm 1,66\%$ от общего числа случаев ВП) при обследовании различными методами, низкая доля положительных результатов ($42,03 \pm 2,51\%$ среди обследованных пациентов); низкая доля высокочувствительных методов диагностики (ПЦР – $22,84 \pm 1,37\%$ от лабораторно обследованных случаев).

По результатам организованного микробиологического мониторинга при 100% охвате обследованием по разработанному универсальному алгоритму

диагностики ВП детей, госпитализированных с ВП, доля этиологических расшифрованных ВП среди всех пневмоний составила $93,1 \pm 2,5\%$, что в 3,4 раза выше по сравнению с ретроспективными данными у аналогичной когорты пациентов – $27,36 \pm 1,66\%$ ($p=0,003$) при охвате микробиологическими исследованиями $65,09 \pm 2,51\%$.

В этиологической структуре ВП у детей преобладал *S.pneumoniae* ($65,5 \pm 4,85\%$), второй по значимости возбудитель *M.pneumoniae*, удельный вес которого составил $13,8 \pm 3,5\%$, у $13,7 \pm 3,5\%$ выявлены два вида ассоциаций ($10,3 \pm 3,1\%$ – *M.pneumoniae*+*S.pneumoniae* и $3,4 \pm 1,8\%$ – *S.pneumoniae*+*H.influenzae*).

У пациентов с подтвержденной COVID-19 пневмонией были выявлены ассоциации SARS-CoV-2+*S.pneumoniae* ($52,6 \pm 5,1\%$) и реже – SARS-CoV-2+*H.influenzae* ($5,3 \pm 2,2\%$). Сочетание SARS-CoV-2+*M.pneumoniae* и других вирусных ВП не было обнаружено.

В главе 4 дана комплексная характеристика ВП микоплазменной этиологии. Отмечалась географическая мозаичность регистрации заболеваемости МП на территории ПФО: заболеваемость МП регистрировалась только в 7-ми (Нижегородская, Оренбургская, Самарская, Кировская области, Пермский край, республики Марий Эл и Чувашская) из 14-ти субъектов ПФО, причем преимущественно с 2019г., постоянная регистрация отмечена только в Нижегородской области. Среднемноголетний показатель заболеваемости МП за период 2012–2019гг. составлял $3,4^{0/0000}$ [95%ДИ 0,3-6,5] в Нижегородской области, в ПФО – $1,3^{0/0000}$ [95%ДИ 1,0-4,3], колеблясь от $0,9^{0/0000}$ [95%ДИ 0,7-2,4] в Самарской области до $4,9^{0/0000}$ [95%ДИ 4,7-14,5] в Чувашской республике ($p=0,002$).

В многолетней динамике заболеваемости МП в Нижегородской области отмечались выраженная тенденция к росту ($T = 27\%$) и два эпидемических подъема заболеваемости в 2014г. и значительный подъем в 2018-2019гг., что может являться как следствием улучшения этиологической расшифровки ВП, так и действием других факторов (Рисунок 3).

Доля *M.pneumoniae* в этиологической структуре всех зарегистрированных ВП по субъектам ПФО колебалась от 0,4% до 16%, по среднемноголетним данным, с самыми высокими показателями по Нижегородской области. Доля *M.pneumoniae* среди всех этиологически расшифрованных ВП в Нижегородской области составила от $20,31 \pm 1,59\%$ в 2016г. и до $56,72 \pm 2,53\%$ в 2019г.

За период с 2012 по 2019гг. на территории ПФО в 4 субъектах (Нижегородская, Оренбургская, Самарская области и Пермский край) было зафиксировано 17 вспышек ВП. Все вспышки были зарегистрированы в детских организованных коллективах и имели микоплазменную этиологию.

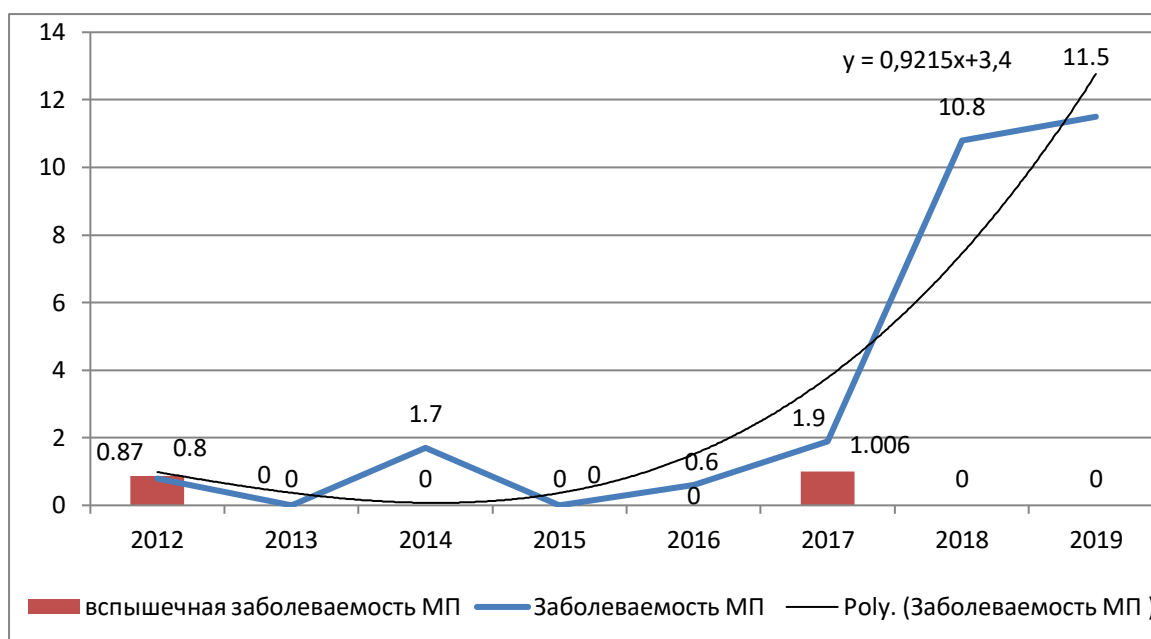


Рисунок 3 - Многолетняя динамика общей и вспышечной заболеваемости МП населения Нижегородской области за 2012-2019 гг. (на 100 тыс. населения)

В эпидемический сезон 2017-2018гг. в Нижегородской области был отмечен рост групповой и вспышечной заболеваемости ВП. Было зарегистрировано 349 очагов групповой заболеваемости ВП в ДОУ, возбудителями были *M.pneumoniae* – $86,47 \pm 0,86\%$, *S. pneumoniae* – $2,16 \pm 0,66\%$ и *S.haemolyticus* – $1,15 \pm 0,51\%$. Всего 443 случая инфекции, из которых $98,35 \pm 0,03\%$ детей (с 1 по 11 классы) и $1,65 \pm 0,2\%$ взрослых (сотрудники ДОУ). Также возникли 4 вспышки ВП в ДОУ с числом случаев от 10 до 28 человек. Возбудителем вспышек являлась *M.pneumoniae*.

Определены типовые характеристики эпидемических вспышек и групповой заболеваемости МП: длительное течение от 25 до 115 дней (в среднем 65 дней), хронический характер, случаи преимущественно средней степени тяжести ($95,48 \pm 0,44\%$), доля госпитализированных - $50,75 \pm 0,68\%$, поражение различных возрастных групп школьников, с преобладанием учащихся средних классов (9-12 лет, 3-5 классы), с вовлечением взрослых ($0,27 \pm 0,2\%$), невысокой пораженностью в целом по ДОУ (в среднем $3,14\%$), но охватом разных классов (1-11 классы). Большое число очагов групповой заболеваемости и их характеристика позволяет предположить неполное выявление вспышечной заболеваемости.

Частота носительства *M.pneumoniae* среди населения составила $1,96 \pm 1,07\%$: среди взрослых - $4 \pm 2\%$ и среди детей - $0,88 \pm 0,6\%$ ($p=0,003$), в том числе среди детей, посещающих ДОУ - $0,98 \pm 0,6\%$, среди школьников - $0,78 \pm 0,6\%$. (Рисунок 4).

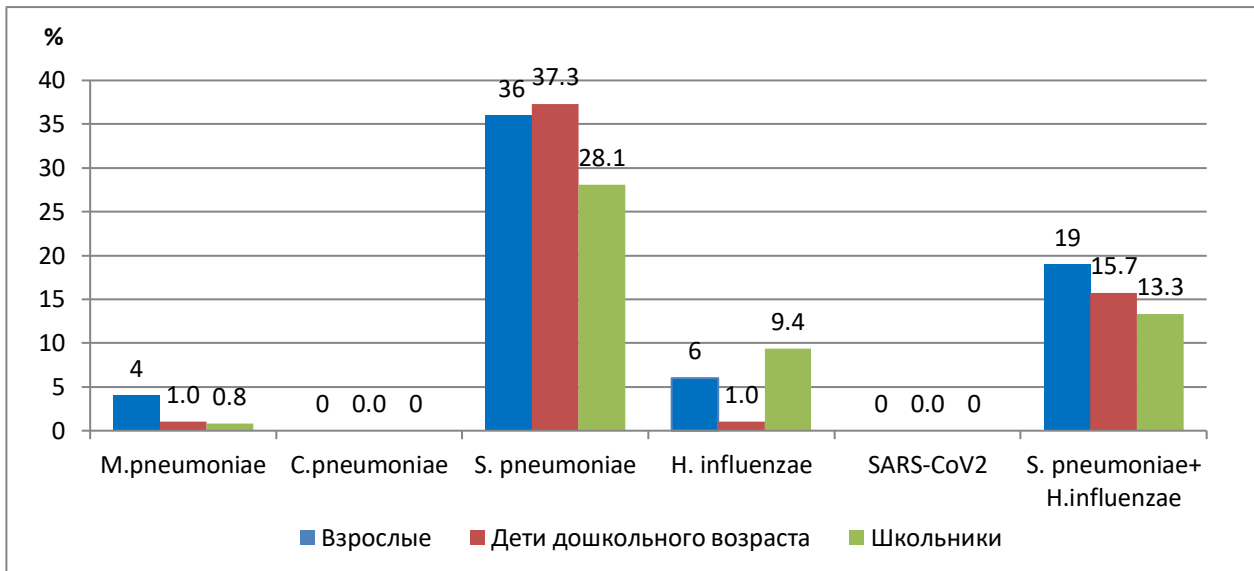


Рисунок 4 - Частота носительства ведущих возбудителей ВП в носоглотке лиц без признаков ОРИ различных возрастных групп (на 100 обследованных человек)

В главе 5 представлены результаты сравнительной оценки диагностической значимости лабораторных методов определения микоплазменной и пневмококковой этиологии на этапе госпитализации детей с диагнозом ВП.

Лабораторная диагностика МП с помощью только ИФА метода определила антитела к *M.pneumoniae* у 52,4% пациентов. Полученные результаты продемонстрировали возможность применения комплекса лабораторных методов «ИФА+ПЦР» для более точного и быстрого выявления *M.pneumoniae* (установка этиологии в 71,4% случаев независимо от сроков госпитализации от начала заболевания и антибиотикотерапии).

Наилучшие результаты по диагностике ВП, вызванной *S.pneumoniae*, получены при ПЦР-исследовании и обследовании по схеме «ПЦР+ИХА» - установка этиологии в 69% и 72,4% случаев, соответственно.

Был разработан универсальный алгоритм диагностики ВП, включающий общую схему диагностики с преимущественно ПЦР-диагностикой. При подозрении на МП на основании клинических и эпидемиологических данных применяется схема для диагностики МП – «ИФА+ПЦР». При тяжелом течении ВП обследование проводится по схеме для тяжелых пневмоний.

Разработанный универсальный алгоритм диагностики ВП ориентирован на каждый выявленный случай ВП различной степени тяжести, а также на обследование лиц с симптомокомплексом ОРИ на весь этиологический спектр ВП; включает высокоточные тесты и диагностические схемы с возможностью обследования больных независимо от срока от начала заболевания и

антибиотикотерапии. Существующие нормативные и методические документы по диагностике ВП предполагают выборочное обследование ВП, причем преимущественно госпитализированных пациентов с тяжелой ВП. Применение универсального алгоритма улучшило этиологическую расшифровку ВП у госпитализированных детей в 3,4 раза.

Полученные собственные результаты и научные данные об эпидемиологических особенностях ВП различной этиологии и выявленные проблемные вопросы эпидемиологического надзора за ВП позволили научно обосновать этиологически ориентированный эпидемиологический надзор за ВП, основу которого составляет:

- оптимизированный эпидемиологический мониторинг и эпидемиологическая диагностика, направленные на обследование каждого выявленного случая ВП с учетом этиологии;
- оптимизированный микробиологический мониторинг на основе использования универсального алгоритма диагностики ВП.

ВЫВОДЫ

1. Дана комплексная оценка проявлениям заболеваемости внебольничных пневмоний, установленным на примере региона и округа в многолетней динамике в предпандемический период COVID-19: высокая заболеваемость (среднемноголетний показатель $466,0^{0/0000}$ [95%ДИ 448,7-483,2] и $473,2^{0/0000}$ [95%ДИ 456,6-489,9], соответственно); выраженная тенденция к росту ($T=8,9\%$ и $T=7,9\%$ соответственно); большая географическая неравномерность распределения заболеваемости и смертности; наличие кластеров территорий с различными проявлениями эпидемического процесса; наличие синхронных эпидемических подъемов и спадов заболеваемости в многолетней динамике; два сезонных подъема; большая заболеваемость среди детского населения, наибольшая у детей 3-6 лет; низкая доля этиологически расшифрованных случаев.

2. Выделены кластеры территорий риска с наибольшей заболеваемостью и выраженной тенденцией к росту для определения причин высокой заболеваемости и оптимизации профилактических мероприятий; кластеры территорий, резко отличающиеся от других по проявлениям эпидемического процесса, что определяет необходимость углублённого анализа, и кластеры территорий со стабильно низкой заболеваемостью, требующие оценки качества диагностики внебольничных пневмоний и эпидемиологического надзора.

3. В ходе проспективного наблюдения при 100% охвате обследованием детей, госпитализированных с внебольничными пневмониями, и

преимущественном использовании ПЦР, доля этиологических расшифрованных внебольничных пневмоний среди всех пневмоний выросла в 3,4 раза ($93,1 \pm 2,5\%$ vs $27,36 \pm 1,66\%$, $p=0,003$). В этиологической структуре госпитализированных детей Нижегородской области в предпандемический период и в начале пандемии COVID-19 преобладали *S.pneumoniae* ($65,5 \pm 4,85\%$), *M.pneumoniae* ($13,8 \pm 3,5\%$) и ассоциации *M.pneumoniae*+*S.pneumoniae* ($10,3 \pm 3,1\%$) и *S.pneumoniae*+*H.influenzae* ($3,4 \pm 1,8\%$). Этиологическая структура у взрослых пациентов с подтвержденной COVID-19-пневмонией средней и тяжелой степени тяжести характеризовалась высокой долей ассоциации SARS-CoV-2+*S.pneumoniae* ($52,6 \pm 5,1\%$), SARS-CoV-2+*H.influenzae* ($5,3 \pm 2,2\%$) и отсутствием ассоциаций *M.pneumoniae*+SARS-CoV-2. Других вирусных внебольничных пневмоний не было обнаружено.

4. Установлены эпидемиологические особенности микоплазменных пневмоний, характеризующиеся среднемноголетним показателем заболеваемости $3,4^0_{/0000}$ [95%ДИ 0,3-6,5] с выраженной тенденцией к росту ($T=27\%$), ростом доли *M.pneumoniae* в общей этиологической структуре расшифрованных внебольничных пневмоний (с $20,31 \pm 1,59\%$ до $56,72 \pm 2,53\%$), мозаичностью регистрации случаев по территориям и проявлением в виде спорадической, групповой и вспышечной заболеваемости.

5. Определены типовые характеристики вспышек микоплазменных пневмоний, включая длительное течение (от 25 до 115 дней, в среднем - 65 дней), хронический характер, случаи преимущественно средней степени тяжести ($95,48 \pm 0,44\%$), доля госпитализированных пациентов составляла $50,75 \pm 0,68\%$ от общего числа заболевших, поражение различных возрастных групп школьников, с преобладанием учащихся средних классов (9-12 лет, 3-5 классы), с вовлечением взрослых ($0,27 \pm 0,2\%$), невысокой пораженностью в целом по ДООУ (в среднем $3,14\%$), но охватом разных классов (1- 11 классы).

6. На основании проспективного наблюдательного поперечного эпидемиологического исследования выявлена крайне низкая частота носительства *M.pneumoniae* среди населения - $1,96 \pm 1,07\%$ и среди различных возрастных групп: среди взрослых - $4 \pm 2\%$ и среди детей - $0,88 \pm 0,6\%$ ($p=0,003$), в том числе среди детей, посещающих ДООУ - $0,98 \pm 0,6\%$, среди школьников - $0,78 \pm 0,6\%$. Низкая распространенность носительства дает основание рассматривать обнаружение *M.pneumoniae* у пациента с клиническими и рентгенологическими признаками пневмонии как этиологически значимое.

7. Наибольшей диагностической эффективностью выявления *M.pneumoniae* обладал комплекс лабораторных методов по схеме «ИФА+ПЦР» (комбинированная диагностика подтвердила присутствие патогена у $71,4\%$ пациентов). Наибольшей диагностической эффективностью выявления

S.pneumoniae обладал метод ПЦР и диагностическая схема «ПЦР+ИХА» (*S.pneumoniae* выявлена у 69% пациентов и у 72,4% пациентов, соответственно).

8. Научно обоснован и разработан этиологически ориентированный эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями, включая эпидемиологический надзор за микоплазменными пневмониями, основой которого является оптимизированный эпидемиологический мониторинг с эпидемиологической диагностикой, направленные на обследование каждого выявленного случая внебольничной пневмонии с учетом этиологии, и микробиологический мониторинг на основе использования универсального алгоритма диагностики пневмоний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При осуществлении этиологически ориентированного эпидемиологического надзора за ВП рекомендуется проводить анализ заболеваемости с учетом этиологии, осуществлять эпидемиологическое расследование каждого случая пневмоний, обследование каждого очага групповой заболеваемости (от 2 случаев) как подозрение на вспышку, использовать типовые признаки вспышек микоплазменной этиологии, осуществлять дифференцированный подход к эпидемиологическому надзору за ВП в кластерах территорий с различными проявлениями эпидемического процесса.

2. Для оценки профилактических мероприятий по контролю ВП в ДОУ рекомендуется использовать чек–лист, основанный на анализе типичных нарушений санитарно-эпидемиологических требований в очагах групповой и вспышечной заболеваемости.

3. Микробиологическую диагностику МП рекомендуется проводить по схеме «ИФА+ПЦР» на любом сроке от начала заболевания независимо от антибиотикотерапии.

4. При проведении микробиологического мониторинга целесообразно применять универсальный алгоритм диагностики ВП, учитывающий клинико-этиологические особенности, данные эпидемиологического анамнеза, высокочувствительные и высокоспецифичные лабораторные тесты и диагностические схемы, с возможностью обследования больных независимо от сроков от начала заболевания, степени тяжести и антибиотикотерапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляет научно-практический интерес дальнейшая характеристика ВП с учетом этиологии в разрезе различных возрастных групп; разработка системы эпидемиологического надзора за инфекциями различной этиологии,

имеющими одну из клинических форм «пневмонии» (микоплазменная инфекция, пневмококковая инфекция и др.).

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кошкарина, Е. А. Современная эпидемиологическая характеристика заболеваемости внебольничными пневмониями на территории Нижегородской области / Е. А. Кошкарина // Клинический случай: научный студенческий журнал: сборник тезисов Научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды» (Нижний Новгород, 21–22 марта 2018г.) / под ред. Н. Ю. Григорьевой [и др.]. – Н. Новгород: Изд-во ПИМУ, 2018. – С. 169–170.
2. Современная эпидемиологическая характеристика заболеваемости внебольничными пневмониями / Е. А. Кошкарина, О. В. Ковалишена, А. С. Благоданова [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 4. – С. 86–89.
3. Кошкарина, Е. А. Клинико-эпидемиологические и иммунологические характеристики микоплазменных пневмоний (аналитический обзор) / Е. А. Кошкарина, Д. В. Квашнина, И. Ю. Широкова // Журнал МедиАль: электронный журнал. – 2019. – № 1. – С. 7–18.
4. Кошкарина, Е. А. Характеристика заболеваемости внебольничными пневмониями в Нижегородской области / Е. А. Кошкарина // Научно-практические аспекты эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней: материалы III Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых (Москва, 16 мая 2019 г.). – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. – С. 43–44.
5. Оценка современной лабораторной диагностики пневмококковых внебольничных пневмоний / Е. А. Кошкарина, О. В. Ковалишена, Н. В. Саперкин [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 21-29.
6. Клинико-эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничных пневмоний у госпитализированных детей Нижегородской области / Е. А. Кошкарина, О. В. Ковалишена, Н. В. Саперкин, А. А. Каплина // Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 6–8 октября 2020 г.) / под ред. В. Г. Акимкина, М. Г. Твороговой. – М.: Изд-во ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020. – С. 47–48.
7. Оценка методов лабораторной диагностики пневмококковых внебольничных пневмоний у госпитализированных детей Нижегородской

области / Е. А. Кошкарina, О. В. Ковалишена, Н. В. Саперкин, А. С. Пахомов // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1. – Приложение 1. – С. 69–70.

8. Кошкарina, Е. А. Особенности вспышечной заболеваемости внебольничными пневмониями микоплазменной этиологии на территории Приволжского федерального округа и Нижегородской области / Е. А. Кошкарina // Медицинский альманах. – 2021. – № 3. – С. 51–56.

9. Эпидемиологические особенности микоплазменных пневмоний / Е. А. Кошкарina, О. А. Стражнова, М. А. Шарабакина [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 85–93.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВП – внебольничная пневмония

ГИС-технологии – геоинформационные технологии

ДИ – доверительные интервалы

ДОУ – детское образовательное учреждение

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХА – иммунохроматографический анализ

МП – микоплазменные пневмонии

ОРИ – острая респираторная инфекция

ПЦР(-РВ) – полимеразная цепная реакция (в режиме реального времени)

ПФО – Приволжский федеральный округ