

На правах рукописи



Райчева Марина Васильевна

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН В
ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ**

14.01.25 – пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Биличенко Татьяна Николаевна**

Официальные оппоненты:

Жестков Александр Викторович доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра микробиологии, иммунологии и аллергологии, заведующий кафедрой

Казанцев Виктор Александрович доктор медицинских наук, профессор, ФГКБВУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра терапии №1 факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»

Защита диссертации состоится « 21 » октября 2015 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.053.01 на базе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России по адресу: 105077, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, к. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и на сайте www.nii.pulmonology.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Анаев Эльдар Хусеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последнее десятилетие в России отмечается рост заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей, в том числе внебольничной пневмонией (ВП). По данным Минздрава России в 2013 г. заболеваемость болезнями органов дыхания (БОД) взрослого населения составила 382,5 случаев, а смертность – 51,6 случаев на 100 тысяч населения и среди мужчин была в 4 раза выше, чем среди женщин [Минздрава России, 2014]. В структуре смертности по причине БОД 51,4% случаев связаны с ВП. Согласно расчетам, заболеваемость ВП в России составляет 14-15%, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек [Чучалин А.Г., 2007]. Летальность от ВП среди амбулаторных больных составляет 1-3%, а среди госпитализированных - 15-30% [Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др.; 2010].

Заболеваемость и смертность от пневмонии возрастают в эпидемию гриппа, и среди бактериальных возбудителей лидирует пневмококк (ПК), поэтому вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции (ПИ) снижает заболеваемость ВП, уменьшает риск летальных исходов [Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Зверев В.В. и др., 2008; Ежлова Е.Б. Демина Ю.В., Малеев В.В., и др., 2013; Moberley S.A. et al., 2008]. По данным Минздрава России 2010 г. в период эпидемической циркуляции нового вируса гриппа ВП заболели 480320 взрослых и 212838 детей, что на 20,5% и 21,5% больше, чем в 2005 г. (398758 взрослых и 175142 детей), когда эпидемии гриппа не было [Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М.; 2012].

Заболеваемость ВП в организованных коллективах, является одной из наиболее актуальных проблем. У военнослужащих внутренних войск в структуре заболеваемости БОД занимают от 52% до 56%, а у военнослужащих по призыву уровень заболеваемости в 3,5-4,5 раза выше, чем у военнослужащих по контракту [Гладинец И.В., 2014]. Наибольшая заболеваемость ВП регистрируется у военнослужащих нового пополнения

(НП), на которое приходится более 80% всех случаев заболевания. Прибытие НП в воинские части 2 раза в год служит пусковым фактором активизации эпидемического процесса при ВП [Синопальников А.И. и др., 2005; Шубин И.В. и др., 2007]. Заболеваемость военнослужащих ВП в зимний период года значительно выше, чем в летний. Это связано с влиянием ряда факторов, характерных для холодного периода года: снижение иммунитета к респираторным инфекциям, переохлаждение, активизация механизма передачи инфекции, нахождение в замкнутых помещениях и другие [Гладинец И.В. и др., 2014; Коршевер Н.Г., Ситмбетов Д.А., 2011]. Заболеваемость ВП среди военнослужащих в 2-3 раза выше, чем среди гражданских лиц. Около 20-25% военнослужащих восприимчивы к наиболее распространенным возбудителям инфекций дыхательных путей [Сабанин Ю.В. и др., 2008; Жоголев С.Д., Огарков П.И., Ефимов Е.И. и др., 2008]. Несомненна связь между заболеваемостью ВП и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ): уровни их годовой динамики тесно коррелируют, что указывает на общность причин, обуславливающих возникновение и развитие эпидемического процесса. Среди возбудителей ВП особое значение имеют респираторные вирусы (гриппа А и В, парагриппа, аденовирусная инфекция и др.), так как они не только непосредственно поражают респираторные отделы легких, но и рассматриваются, как ведущий фактор риска (ФР) воспаления легочной ткани, являясь своеобразным «проводником» бактериальной инфекции [Bartlett JG, Mundy LM., 1995; Романовских А.Г., Синопальников А.И., 2006].

Основным возбудителем ВП у военнослужащих и не вакцинированного гражданского населения в современных условиях является *Streptococcus pneumoniae*, доля которого составляет от 15 до 76% [Биличенко Т.Н. и др., 2013; Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M., 2005; Sinclair A., Xie X., Teltscher M., Dendukuri N., 2013]. Увеличение числа штаммов ПК, резистентных к антибиотикам, и нарушение иммунного статуса человека приводят к росту смертельных исходов при ВП. В связи с этим, возникает необходимость

вакцинопрофилактики у людей с высоким риском развития ПИ. С этой целью применяют бактериальные вакцины, которые, кроме способности к выработке специфических антител, обладают и иммуномодулирующим эффектом [Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010]. Вакцинопрофилактика против ПИ снижает риск заболеваемости в 2-3 раза [Костинов М.П., Соловьёва И.Л., 2013; Огарков П.И., 2001].

Изучение проблемы ВП у молодых мужчин, вакцинированных против гриппа и ПИ, является актуальным. Количество таких исследований ограничено [Гучев И.А., Раков А.Л., Ключков О.И. и др., 2003; Сабанин Ю.В. и др., 2008; Мартынова А. В., 2008]. Изучение этиологии ВП с применением высокоспецифичных лабораторных методов, а также исследование факторов, увеличивающих тяжесть течения ВП у людей молодого возраста, ранее не проводились. Не определена роль перенесенных ОРВИ при развитии ВП у молодых мужчин, ранее вакцинированных против гриппа. Изучение эпидемиологических и клинических особенностей ВП у молодых мужчин, вакцинированных против гриппа и ПИ, позволит получить новые данные об этиологии, ФР и течении заболевания для совершенствования методов первичной и вторичной профилактики ВП в организованных коллективах.

Цель исследования

Изучить клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска внебольничной пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах для совершенствования профилактических мероприятий.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ влияния эпидемии гриппа А/Н1N1/pdm09 2009-2010 годов на развитие внебольничной пневмонии и госпитализацию молодых мужчин в пульмонологический стационар.
2. Определить основные факторы риска внебольничной пневмонии у молодых мужчин в зависимости от анамнеза вакцинации против пневмококковой инфекции.

3. Изучить этиологию, клинические проявления и течение внебольничных пневмоний у молодых мужчин ранее вакцинированных против пневмококковой инфекции.

4. Разработать научно обоснованные рекомендации, направленные на совершенствование профилактики внебольничной пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах.

Научная новизна

1. Впервые в период циркуляции вируса гриппа A/H1N1/ pdm09 изучена эпидемиология пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах и определена значимость специфической иммунопрофилактики пневмококковой инфекции.

2. Впервые дана комплексная оценка факторов, увеличивающих риск пневмонии, у молодых мужчин, вакцинированных против пневмококковой инфекции.

3. Впервые на основании высокоспецифичных методов диагностики установлена частота *Str. pneumoniae* и других возбудителей в этиологии пневмонии у молодых мужчин, вакцинированных против пневмококковой инфекции.

4. Впервые на основании стандартной оценки клинических данных определены особенности течения внебольничной пневмонии у молодых мужчин, вакцинированных против пневмококковой инфекции.

Практическая значимость работы

1. При планировании объёма пульмонологической помощи в период эпидемии гриппа следует учитывать, что риск пневмонии в весенне-осенний период увеличивается в 2-3 раза, а общее число пациентов с внебольничной пневмонией за год, возрастает на 9,0 случаев на 100 госпитализированных (13,7% за год от уровня до эпидемии).

2. Мужчины молодого возраста с такими факторами риска, как низкие антропометрические показатели, хронические болезни верхних дыхательных

путей, повторные перенесенные пневмонии, курильщики, не вакцинированные против гриппа и пневмококковой инфекции, имеют повышенный риск заболевания пневмонией первые 100 дней воинской службы.

3. Полученные данные об этиологических особенностях внебольничной пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах, вакцинированных против пневмококка, и снижении частоты пневмококковой пневмонии до 2,9% следует учитывать при проведении рациональной антибиотикотерапии.

4. Иммунохроматографический мочевой экспресс-тест на выявление антигена пневмококка в моче Binax NOW S. Pneumoniae (США) рекомендуется использовать при подозрении на пневмококковую пневмонию.

5. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции снижает тяжесть клинических проявлений и течения пневмонии, сокращает сроки выздоровления и улучшает прогноз.

6. С целью повышения эффективности профилактики внебольничной пневмонии у молодых мужчин группы повышенного риска до поступления на воинскую службу рекомендуется применять комплекс профилактических мероприятий: 1) вакцинация против пневмококковой инфекции за 1 месяц и более до призыва на воинскую службу, а также против актуальных вирусов гриппа перед эпидемическим сезоном; 2) нормализация массы тела; 3) физические тренировки, направленные на увеличение объема лёгких и дыхательной мускулатуры; 4) санация хронических очагов инфекции; 5) профилактика курения табака.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эпидемия гриппа H1N1 2009-2010 гг. способствовала увеличению заболеваемости пневмонией мужчин в организованных коллективах в 2010 г.

по сравнению с 2008 г. в среднем на 13,7%, что указывает на необходимость сезонной вакцинации.

2. Основными факторами, влияющими на прогноз и тяжесть течения пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах являются: 1) отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции и актуального вируса гриппа, 2) поступление в организованный коллектив в холодное время года, 3) пребывания в организованном коллективе менее 100 дней, 4) хронические болезни верхних дыхательных путей и носительство пневмококковой инфекции, 5) низкий индекс массы тела и окружность грудной клетки, 6) повторные пневмонии в анамнезе.

3. Пневмококковая вакцинация молодых мужчин снизила заболеваемость пневмонией за первые 100 дней нахождения на воинской службе в 4 раза (с 45,0% до 10,5%; $p < 0,05$).

4. Пневмококковая вакцинация изменила этиологическую структуру пневмонии и снизила частоту пневмококковой пневмонии до 2,9%, уменьшила тяжесть течения и сроки выздоровления при внебольничной пневмонии.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую практику пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя внутренних войск МВД России (начальник госпиталя - генерал-майор медицинской службы И.Е. Юсупов), представлены в Главное медицинское управление внутренних войск МВД России. Экспресс-метод определения антигена капсулы пневмококка в моче (мочевой иммунохроматографический тест Binax NOW Streptococcus pneumoniae, USA) и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) применяются для этиологической диагностики ВП.

Результаты диссертационного исследования были использованы при подготовке материалов в Минздрав России по вакцинации против пневмококка мужчин призывного возраста. Мужчины, подлежащие призыву

на военную службу, включены в календарь прививок по эпидемическим показаниям в соответствии с Приказом Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

Материалы диссертации используются для докладов и лекций при повышении квалификации врачей на конференциях и конгрессах по болезням органов дыхания.

Апробация работы

Основные положения диссертации обсуждались на научно-практической конференции «Профилактика пневмококковой инфекции в условиях пандемии гриппа» ЦМСЧ №165 (г. Москва, 24 ноября 2010 г.); «Актуальные вопросы в пульмонологии. Вакцинопрофилактика заболеваний нижних дыхательных путей» (ЦМСЧ №165, г. Москва, 06 октября 2011 г.); «Актуальные вопросы терапии нижних дыхательных путей респираторного тракта» (ГВКГ ВВ МВД России, г. Балашиха, 05 июля 2012 г.); XXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 26 октября 2012 г.), XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Казань, 25 октября 2013 г.); на Учёном совете ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (г. Москва, 10 декабря 2014 г.). Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедр госпитальной терапии и пульмонологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России 20 апреля 2015 года (протокол №05/15).

По теме диссертации опубликованы 15 работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Личное участие автора

Автор принимала участие в планировании научной работы, провела углубленный анализ 2050 историй болезней пациентов, обследовала 265

пациентов с ВП по стандартному протоколу, сформировала электронную базу данных и участвовала в статистической обработке накопленной информации, а также в подготовке научных публикаций, провела анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, написала диссертацию.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 97 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов исследования, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 5 рисунками. Список литературы содержит 102 источника, из них - 70 отечественных и 32 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования.

Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя внутренних войск Министерства внутренних дел России и ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, и состояло из 2-х этапов.

Этап 1. Ретроспективное 4-х летнее исследование 2050 историй болезней пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение в 2008-2011 гг., для изучения влияния нового вируса гриппа А/Н1N1/ на частоту госпитализации по поводу пневмонии (ГП) мужчин 18-27 лет из организованных коллективов.

Этап 2. Клинико-эпидемиологическое исследование включало 265 мужчин 18-27 лет, госпитализированных в пульмонологическое отделение в 2010-2012 гг. в течение 3-х дней с момента постановки рентгенологически подтверждённого диагноза ВП. Среди обследованных 114 человек были вакцинированы 23-валентной полисахаридной антипневмококковой вакциной (ППВ23) Пневмо-23® (Sanofi Pasteur, Франция) 0,5 мл подкожно в срок больше 30 дней до госпитализации (группа 1) и 151 человек не

вакцинированы (группа 2). Все пациенты имели подписанное информированное согласие на лечение и необходимое обследование.

Критерии исключения: 1) острые инфекционные заболевания, в т.ч. туберкулёз; 2) активная фаза хронического вирусного гепатита; 3) психические расстройства; 4) почечная или печёночная недостаточность; 5) острые расстройства дыхания, требующие интенсивной терапии в отделении реанимации; 6) другие тяжелые сопутствующие заболевания (лейкоз, травма грудной клетки, ревматизм и т.п.); 7) атипичная пневмония; 8) вирусная пневмония; 9) аспирационная пневмония; 10) внутрибольничная пневмония.

Критерии постановки диагноза ВП и оценки тяжести состояния соответствовали клиническим рекомендациям (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др., 2010): острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка), и объективными симптомами пневмонической инфильтрации (инспираторная крепитация или мелкопузырчатые хрипы при аускультации, уплотнение легочной ткани, определяемое перкуторно, бронхиальное дыхание или бронхофония), а также рентгенологические признаки свежих очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

Критерии полного выздоровления: 1) отсутствие рентгенологических проявлений пневмонии (свежие очагово-инфильтративные изменения, усиление легочного рисунка); 2) отсутствие клинических проявлений пневмонии (лихорадка, кашель, выделение мокроты, одышка, боль в грудной клетке, а также физикальные признаки: укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, мелкопузырчатые хрипы или крепитация, усиление голосового дрожания.); 3) нормализация температуры тела; 4) нормализация

всех показателей клинического анализа крови; 5) нормализация массы тела; 6) отсутствие обострения сопутствующих хронических заболеваний.

Методы исследования: 1) стандартная анкета (демографические данные, анамнез заболевания и перенесенные болезни, дата вакцинации против пневмококка и сезонного вируса гриппа, курение табака с расчётом индекса курящего человека (ИКЧ) - количество выкуриваемых сигарет в день \times количество лет /20; 2) субъективные и объективные симптомы болезни с оценкой их в баллах), 3) антропометрическое исследование (рост с точностью до 1 см, масса тела с точностью до 1 кг, окружность грудной клетки, окружность талии, окружность бёдер, размах рук с точностью до 0,5 см), индекс массы тела (ИМТ) (вес в кг / рост в см²), 4) функциональные методы исследования - артериальное давление систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) в мм рт. ст., число дыхательных движений (ЧДД) в минуту, число сердечных сокращений (ЧСС) в минуту, пульсоксиметрия в % насыщения крови кислородом, 5) лабораторные исследования (клинический анализ крови на 1-е и 10-е сутки от момента госпитализации и при выписке, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, СРБ, анализ крови на ВИЧ, RW, гепатит С и В, анализ мокроты общий, микробиологическое исследование мокроты и чувствительность к антибиотикам в течение 2-х суток с момента поступления, мочевого иммунохроматографический экспресс-тест «Vinaх NOW Streptococcus pneumoniae, США» на антигены капсулы пневмококка в моче в течение первых 3-х дней с момента госпитализации; 6) рентгенография органов грудной клетки (компьютерная томография органов грудной клетки) при поступлении в стационар, через 10 дней и при выписке из стационара; 7) электрокардиограмма.

Вирусно-бактериальный состав мазка из зева и носоглотки методом полимеразной цепной реакция (ПЦР) был изучен у 40 человек (22 человека - вакцинированные и 8 человек - не вакцинированные против пневмококковой инфекции) (прибор - амплификатор “CFX 96 Rael time System C100” фирмы – производителя BioRad, США). Молекулярно-генетическое исследование

проводили на наличие Parainfluenzae virus group (PIV), Respiratory Syncytial virus (RSV), Adenovirus sp. (AV), Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus pneumoniae. А также исследовали кровь на Streptococcus pneumoniae у больных ВП, у которых этот возбудитель был выделен из зева методом ПЦР.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием стандартных пакетов прикладных статистических программ: Statistica 8, EPI5 (Atlanta-WHO, version 5). Применяли методы описательной статистики (дескриптивный анализ), корреляционный анализ, методы непараметрической статистики. Рассчитывали средние годовые и месячные интенсивные показатели госпитализации пациентов с пневмонией за 2008-2011 годы на 100 больных, госпитализированных в пульмонологический стационар, за аналогичный период года. Сравнивали данные 2009 и 2010 гг., когда имела место эпидемия гриппа А/Н1N1/ (Калифорния) с 2008 г., когда был отмечен только сезонный подъём заболеваемости ОРВИ. Сравнение показателей двух групп проводили на основании вычисления «отношения шансов» (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ), с расчётом Мендел-Хензел χ^2 , достоверным считали отличие показателей с уровнем значимости $p < 0,05$. При значении ОШ более 1 риск считался существенным.

При сравнении средних уровней показателей двух групп, имеющих нормальное распределение, использовали t-критерий Стьюдента. Достоверным различием показателей считали уровень значимости $p < 0,05$. Полученные результаты в двух выборках обрабатывались с помощью методов непараметрической статистики. Для оценки достоверности различий между показателями в двух выборках использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между средними величинами определялась с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Фридмана, между относительными величинами с помощью критерия F (точный критерий Фишера), а также χ -квадрата. Статистически значимыми считались

различия при вероятности ошибки выдвигаемой гипотезы менее 5 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этап 1. Влияние нового вируса гриппа А (H1N1) на частоту госпитализации по поводу пневмонии (ГП) молодых мужчин из организованных коллективов

Средний уровень ГП в 2009 г. составил 63,4 случая на 100 госпитализированных больных и не отличался от 2008 г. - 65,5 случая: ОШ=0,93 (95%ДИ 0,70-1,23; $p=0,59$) (рис. 1). В ноябре 2009 г. на фоне подъёма заболеваемости гриппом показатель ГП превысил аналогичный 2008 г. и составил 71,8 случаев по сравнению с 40,9 случаев на 100 госпитализированных больных, а риск ГП увеличился более чем в 3,5 раза: ОШ=3,68 (95%ДИ 1,23-11,24; $p=0,008$). В декабре 2009 г. показатель ГП сохранялся повышенным до 74,6 на 100 госпитализированных больных, но достоверно не отличался от 2008 г. (64,0) ОШ=1,65 (0,55-4,93; $p=0,32$). В 2010 г. среднегодовой показатель ГП составил 74,5 на 100 госпитализированных, превысив аналогичный показатель 2008 г. (65,5) на 9 случаев, что составило 13,7% от уровня 2008 г. (ОШ=1,57; 95%ДИ 1,16-2,12; $p=0,003$) и 11,1 случаев (17,5%) от уровня 2009 г. (63,4). Максимальный прирост ГП отмечался в ноябре (81,8 случаев), то есть на 40,9 случаев на 100 госпитализированных больных, по сравнению с 2008 г. (ОШ=6,50; 1,81-24,32; $p=0,008$). В 2011 г. среднегодовой показатель ГП составил 64,6 случаев на 100 госпитализированных больных и не отличался от аналогичного показателя 2008 г. (64,0) (ОШ=0,98; 95% ДИ 0,73-1,31; $p=0,87$).

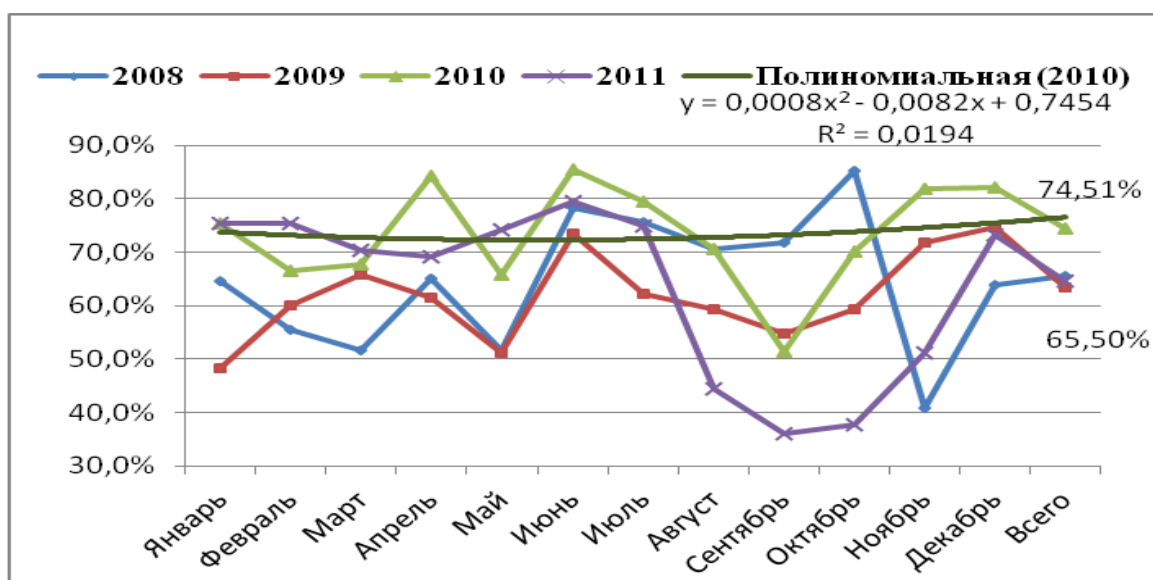


Рис. 1 Динамика госпитализации пациентов с пневмонией в 2008-2010 гг.

Для оценки влияния сезона года на показатель ГП проведено сравнение уровней ГП в осенне-зимний (октябрь-март) и весенне-летний (апрель-сентябрь) периоды года. Определение ОШ ГП в холодное время года по сравнению с тёплым периодом года за период с 2008 по 2011 годы не выявило достоверного повышения показателя: средний взвешенный за 4 года показатель ОШ=0,98 (95%ДИ 0,81-1,19; $p=0,897$). Сравнение ГП в холодное время года по отдельным годам только в 2010 г. (74,4%), по сравнению с 2008 г. (60,7%), выявило достоверный прирост ГП на 13,7% и ОШ=1,87 (95%ДИ 1,21-2,88; $p=0,003$), т.е. в период появления нового вируса гриппа и недостаточной вакцинопрофилактики.

Изменение числа лиц, вакцинированных против гриппа и пневмококковой инфекции, в составе организованного коллектива отмечается в мае-июне и сентябре-октябре. Сравнение показателей ГП выявило достоверное повышение риска ГП в июне по отношению к маю в 2008-2010 годах и отсутствие дополнительного риска ГП в июне 2011 года. Показатели риска июнь-май составили соответственно: в 2008 году - ОШ=3,40 (95%ДИ 1,06-11,22; $p=0,02$), в 2009 году - ОШ=2,64 (95%ДИ 1,10-6,43; $p=0,02$), в 2010 году - ОШ=3,04 (95%ДИ 0,98-9,67; $p=0,03$), в 2011 году

– ОШ=1,34 (95%ДИ 0,40-4,53; $p=0,598$). Средний взвешенный показатель ОШ июнь-май за 4-летний период составил 2,51 (95%ДИ 1,51-4,23; $p=0,0003$). Уровни риска ГП в октябре, по сравнению с сентябрём, в течение четырех лет не различались.

Представленные данные указывают, что эпидемическая циркуляция нового вируса гриппа А(Н1N1) в ноябре 2009 г. способствовала увеличению риска ГП в среднем в 3,68 раза по сравнению с ноябрём 2008 г. в связи с отсутствием людей молодого возраста, вакцинированных против этого вируса в период эпидемии. Эпидемия гриппа в 2010 году привела к росту среднегодового риска ГП по сравнению с 2008 года в 1,54 раза. Снижение уровня охвата вакцинацией в мае-июне и поступление в организованный коллектив не привитых против гриппа и ПИ людей приводит к увеличению ГП в 2,51 раза. Холодное время года не оказывает статистически достоверного влияния на частоту ГП. В тоже время, повышение риска ГП в холодное время года может быть связано с недостаточным охватом вакцинацией и появлением в организованном коллективе людей, чувствительных к вирусу гриппа.

Этап 2. Клинические особенности и факторы риска внебольничной пневмонии у молодых мужчин из организованных коллективов

Вакцинированные ППВ23 пациенты с ВП (группа 1) по возрасту были старше не вакцинированных (группа 2): $20,3\pm 1,9$ лет и $19,8\pm 1,7$ лет соответственно ($p=0,028$). Пациенты группы 1, по сравнению с группой 2, имели более высокие значения массы тела - $72,0\pm 8,1$ кг и $69,5\pm 9,0$ соответственно ($p=0,013$), окружности талии - $80,6\pm 5,0$ см и $78,6\pm 5,2$ см соответственно ($p=0,006$), окружности грудной клетки - $94,6\pm 5,4$ см и $92,9\pm 4,3$ соответственно ($p=0,014$), ИМТ - $22,2\pm 2,0$ и $21,5\pm 2,3$ соответственно ($p=0,013$). На момент госпитализации в стационар 3 чел. (2,6%) в группе 1 и 11 чел. в группе 2 (7,3%) имели ИМТ ниже 18,5, что указывает на наличие дефицита массы тела.

Распространённостью курения в группе 1 составляла 68,4% и в группе 2 - 64,2%. По средней экспозиции табака курящие пациенты обеих групп не отличались: в группе 1 - $2,5 \pm 1,9$ пачка-лет и в группе 2 - $2,5 \pm 2,0$ пачка-лет. В обеих группах имелись молодые люди с экспозицией табака больше 6 пачка-лет: 4 чел. (4,6%) и 2 чел. (1,9%), соответственно.

Сопутствующие заболевания имели 48,2% пациентов группы 1 и 45,7% - в группе 2 (рис. 2). В группе 1 частота болезней верхних дыхательных путей (ВДП) была достоверно выше, чем в группе 2: 44,7% и 29,1% соответственно (ОШ=1,97; 95%ДИ 1,15-3,39; $p=0,009$), также как перенесенная пневмония больше 1 раза – 7,9% и 2,0% соответственно (ОШ= 3,97; 95%ДИ 1,10-14,25; $p=0,02$). Таким образом, у вакцинированных пациентов эти факторы увеличивали риск заболевания ВП. Средний взвешенный риск по двум факторам (хронические болезни ВДП и более 1 пневмонии в анамнезе) в группе 1 равен 2,20 (95%ДИ 4,34-3,61; $p=0,001$).

Средняя продолжительность нахождения в организованном коллективе у пациентов группы 1 составила $221,0 \pm 96,3$ дней, а группы 2 - $145,5 \pm 119,1$ дней ($p < 0,001$). Период после вакцинации у группы 1 составил $194,3 \pm 127,6$ дней (минимальный – 35 дней, а максимальный 1055 дней). В течение первых 100 дней службы заболели ВП 10,5% (12 чел.) вакцинированных и 45,0% (68 чел.) не вакцинированных молодых мужчин ($p < 0,001$) (рис. 3). Риск заболевания ВП у не вакцинированных мужчин за первые 100 дней своего нахождения в организованном коллективе составил ОШ=6,96 (95%ДИ 3,39-14,58; $p < 0,001$).

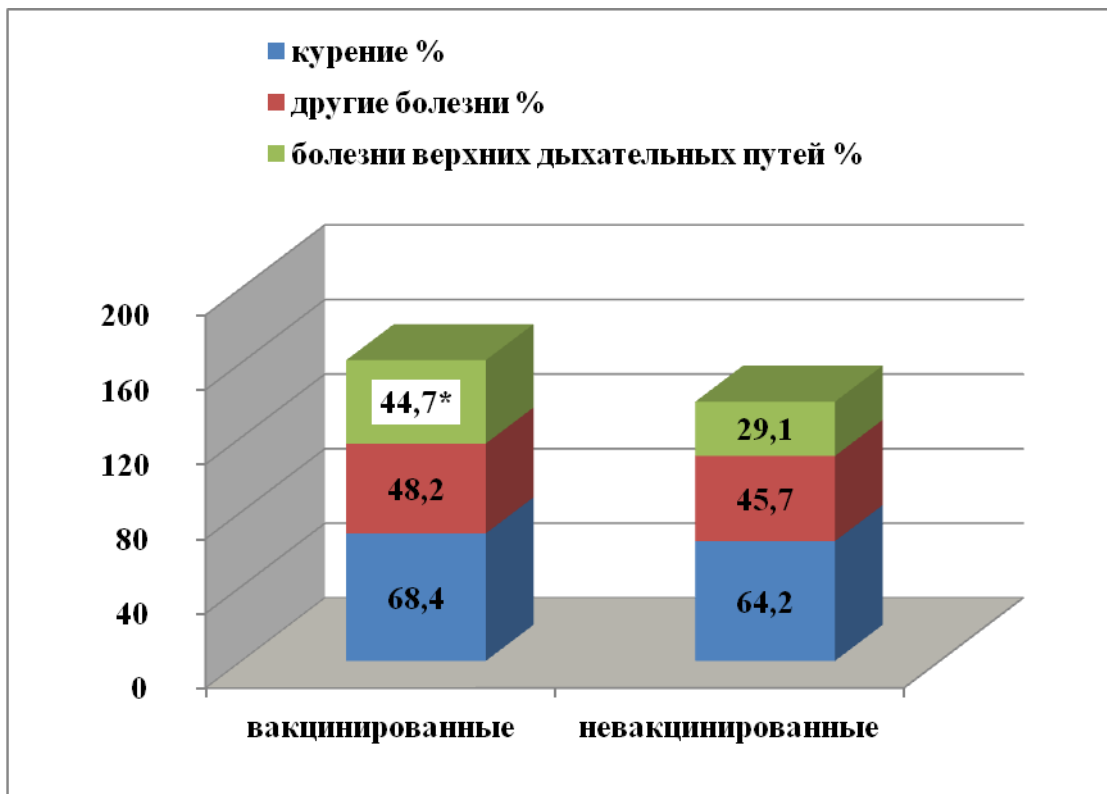


Рис. 2. Факторы риска заболевания пневмонией у вакцинированных и не вакцинированных мужчин

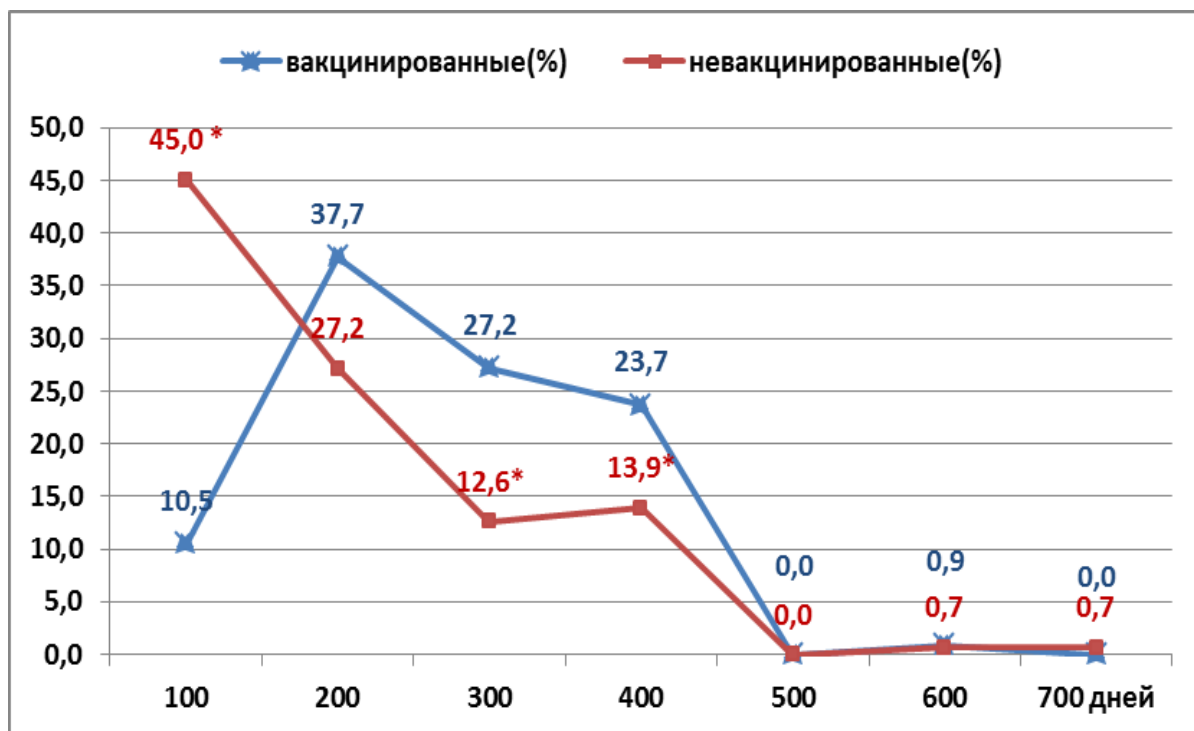


Рис. 3. Срок пребывания в организованном коллективе и % заболевших пневмонией (*- отличие показателей 2-х групп достоверно; $p < 0,05$).

При поступлении в стационар у 71,9% пациентов группы 1 и 67,5% пациентов группы 2 имелись симптомы ОРВИ, продолжительность которых до развития ВП была одинакова в 2-х группах: $8,6 \pm 10,0$ дней (группа 1) и $7,9 \pm 9,1$ дней (группа 2) (рис. 4). Симптомы пневмонии были более выражены в группе 2: группа 1 - $3,19 \pm 0,94$ балла и группа 2 - $3,48 \pm 0,89$ балла ($p=0,01$). Средняя продолжительность лечения группы 2 была дольше, чем группы 1: $22,25 \pm 9,92$ дней и $20,19 \pm 5,50$ дней соответственно ($p=0,042$).

Показатели объёма поражения лёгочной ткани и частоты осложнений пневмонии, в группах не отличались. Очаговое поражение встречалось в 49,7% случаев в группе 1 и в 36,8% - в группе 2, а в остальных случаях - двухстороннее или полисегментарное в одном лёгком. Внебольничная пневмония протекала без осложнений в группе 1 в 85,1% и в группе 2 - в 84,8%. Наиболее частым осложнением в обеих группах был плеврит: в группе 1 - 13,2%, в группе 2 - 13,9%.

Объём поражения лёгочной ткани, определённый рентгенологически, имел прямую достоверную корреляцию с симптомами пневмонии ($r=0,20$), с осложнениями ($r=0,48$), одышкой ($r=0,14$), объективными признаками пневмонии ($r=0,27$), ЧСС ($r=0,17$), ЧДД >16 в 1 минуту ($r=0,16$), и обратную корреляционную зависимость с насыщением артериальной крови кислородом ($r = - 0,18$).

Пациенты, не вакцинированные против ПИ, имели более выраженную воспалительную реакцию на инфекцию, чем вакцинированные. Уровень лейкоцитов и % сегментоядерных лейкоцитов в клиническом анализе крови пациентов группы 2 превышал показатели больных ВП в группе 1, а количество эозинофилов и лимфоцитов было достоверно ниже (таблица 1). Другие лабораторные показатели у больных пневмонией не различались.

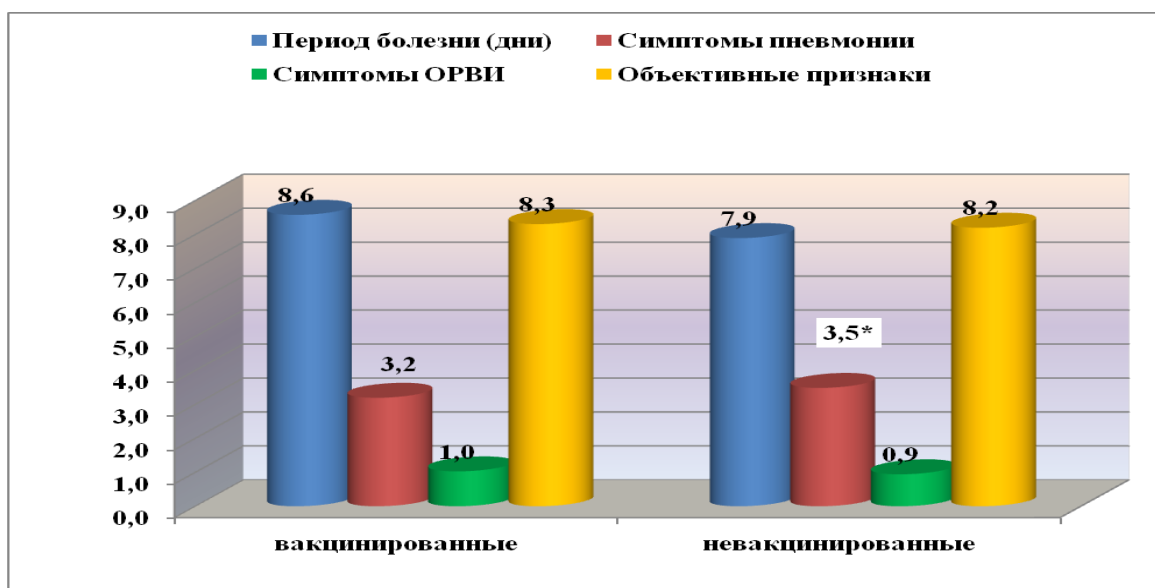


Рис. 4. Клиническая характеристика пневмонии в баллах и сроки возникновения пневмонии (* - достоверность $p < 0,05$).

Таблица 1.

Показатели клинического анализа крови в обеих группах.

| Показатели | Группа 1 | | Группа 2 | | Достоверность отличий 1-2 P |
|--|----------|-------|----------|-------|--------------------------------|
| | M | S | M | S | |
| Гемоглобин (г/л) | 127,14 | 15,57 | 130,13 | 14,17 | 0,11 |
| Лейкоциты $\cdot 10^9$ на литр | 8,65 | 3,42 | 9,99 | 4,54 | 0,01 |
| нейтрофилы % | 60,14 | 13,19 | 63,32 | 12,98 | 0,05 |
| палочкоядерные % | 6,14 | 4,37 | 6,22 | 5,36 | 0,90 |
| сегментоядерные % | 53,62 | 12,08 | 57,16 | 12,20 | 0,02 |
| плазматические % | 0,01 | 0,09 | 0,02 | 0,18 | 0,55 |
| эозинофилы % | 2,69 | 2,65 | 1,95 | 1,96 | 0,01 |
| базофилы % | 0,32 | 0,85 | 0,19 | 0,49 | 0,13 |
| лимфоциты % | 31,37 | 12,76 | 27,96 | 12,32 | 0,03 |
| моноциты % | 5,64 | 3,24 | 6,34 | 3,61 | 0,10 |
| Скорость оседания эритроцитов (мм/час) | 21,24 | 15,58 | 21,33 | 15,22 | 0,96 |
| С-реактивный белок (мг/мл) | 39,72 | 63,10 | 28,11 | 51,09 | 0,61 |

Период нахождения на воинской службе больных ВП с тяжёлым течением и значительным объёмом поражения лёгких по данным рентгенографии был короче, чем пациентов с очаговой пневмонией (таблица 2). Они имели достоверно более выраженные клинические признаки поражения верхних дыхательных путей ($1,08 \pm 0,75$ балла и $0,86 \pm 0,83$ балла соответственно, $p=0,046$) и лёгких ($3,63 \pm 0,86$ балла и $3,19 \pm 0,95$ балла соответственно, $p=0,001$), чем при очаговой пневмонии. Это сочеталось с увеличением ЧДД в минуту ($17,80 \pm 1,70$ балла и $17,03 \pm 1,61$ балла соответственно, $p=0,001$), снижением насыщения артериальной крови кислородом ($96,87 \pm 1,93\%$ и $97,51 \pm 1,03\%$, соответственно, $p=0,005$) и снижением ИМТ ($21,30 \pm 2,86$ кг/м² и $22,08 \pm 2,42$ кг/м², соответственно, $p=0,03$).

Исследование секрета из носоглотки на наличие ДНК и РНК вирусных и бактериальных возбудителей респираторных инфекций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и выявило PIV у 6,1% и AV у 6,1% пациентов только в группе 1. RSV не был обнаружен у пациентов. Получены данные, указывающие на распространение носительства у пациентов группы 1 и группы 2 условно патогенной микрофлоры *Ch. pneumoniae* (45,5% и 12,5% соответственно, $p=0,09$) и *M. pneumoniae* (15,2% и 25,0% соответственно, $p=0,51$), а также *S. pneumoniae* (51,5% и 37,% соответственно, $p=0,48$).

Микробиологическое исследование мокроты проведено в группе 1 у 58 человек и в группе 2 – у 50 человек. Рост микроорганизмов был получен в группе 1 в 81%, а в группе 2 – 90%. У вакцинированных пациентов в структуре возбудителей лидировала *Haemophilus influenzae* (24,5%), далее – *Streptococcus spp.* (18,9%), *S. pneumoniae* - (10,3%), *Klebsiella pneumoniae* (6,9%), *St. aureus* - (1,7%) и *Moraxella catt.* - (1,7%).

Таблица 2.

Сравнение средних уровней факторов риска, клинических симптомов и объёма поражения лёгких по данным рентгенографии у больных пневмонией.

| Показатели | Пневмония тяжёлая (104 чел., в том числе 60 курильщиков) | | Пневмония очаговая (117 чел., в том числе 66 курильщиков) | | Достоверность отличий показателей 2-х групп |
|---|--|--------|---|--------|---|
| | М | S | М | S | |
| Период службы (дни) | 156,99 | 101,93 | 201,19 | 128,65 | 0,005 |
| Возраст (лет) | 19,75 | 1,63 | 20,19 | 2,03 | 0,080 |
| Срок вакцинации (дни) | 74,54 | 99,09 | 85,50 | 145,84 | 0,520 |
| Интенсивность курения (сигарет в день) | 10,50 | 5,57 | 10,94 | 5,09 | 0,646 |
| Индекс курения (пачка-лет) | 2,35 | 1,94 | 2,59 | 2,08 | 0,502 |
| Длительность болезни до госпитализации (дней) | 8,29 | 10,37 | 7,52 | 7,67 | 0,530 |
| Симптомы пневмонии (балл) | 3,63 | 0,86 | 3,19 | 0,95 | 0,0001 |
| Симптомы ОРВИ (балл) | 1,08 | 0,75 | 0,86 | 0,83 | 0,046 |
| Объективные симптомы (балл) | 8,91 | 2,35 | 7,56 | 2,34 | 0,000 |
| ИМТ (кг/м ²) | 21,30 | 2,86 | 22,08 | 2,42 | 0,030 |
| АД систолическое (мм рт. ст.) | 113,27 | 9,33 | 114,07 | 9,35 | 0,537 |
| АД диастолическое (мм рт. ст.) | 70,44 | 6,99 | 72,30 | 7,08 | 0,060 |
| ЧСС в минуту | 79,93 | 10,95 | 77,00 | 11,26 | 0,060 |
| ЧДД в минуту | 17,80 | 1,70 | 17,03 | 1,61 | 0,001 |
| Насыщение крови кислородом (SpO ₂ %) | 96,87 | 1,93 | 97,51 | 1,03 | 0,005 |

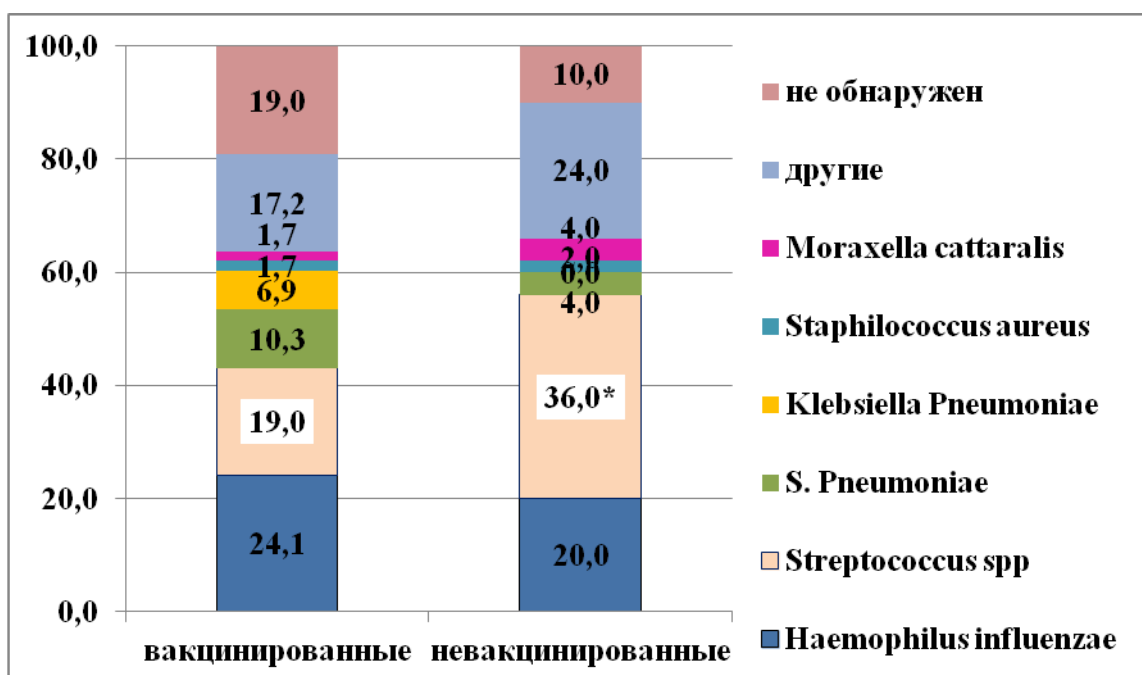


Рис. 5. Структура возбудителей пневмонии, выделенных из мокроты при микробиологическом исследовании (%)

У не вакцинированных пациентов на первое место выходили Streptococcus spp. (36%; $p=0,048$), Haemophilus influenzae (20,4%; $p=0,61$), S. pneumoniae - (4,1%; $p=0,22$), Moraxella catt. - (4%; $p=0,46$), St. aureus - (2%; $p=0,90$). Таким образом, в обеих группах S. pneumoniae занимал 3-е место в структуре возбудителей внебольничной пневмонии, а Haemophilus influenzae и Streptococcus spp. сохраняли лидирующие позиции. Из мокроты в группе 1 у вакцинированных S. pneumoniae был выделен в 10,3% случаев, но антиген пневмококка в моче (Biax NOW Streptococcus pneumoniae, USA) обнаружен только в 2,9%. В группе 2 S. pneumoniae выделен из мокроты в 4,1% случаев, а антиген пневмококка в моче - у 1,4%.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемия гриппа А /H1N1/ 2009-2010 гг. увеличила число мужчин, госпитализированных с пневмонией, на 13,7% по сравнению с 2008 годом, при этом риск госпитализации возрастал в весенний период в 3,04 раза, в осенний – в 2,23 раза.

2. Основными факторами риска развития пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах являются: 1) отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции и актуального вируса гриппа, 2) снижение массы тела, 3) хронические заболевания верхних дыхательных путей, 4) повторные пневмонии, 5) заболевание ОРВИ, 6) курение табака.

3. Вакцинация против пневмококковой инфекции молодых мужчин снижает тяжесть субъективных и объективных клинических признаков пневмонии, выраженность воспалительной реакции по данным лабораторных исследований и сокращает сроки выздоровления.

4. Ведущим этиологическим фактором пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах является вирусно-бактериальная ассоциация, в связи с этим, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции профилактически значима.

5. Вакцинация против пневмококковой инфекции уменьшает число случаев госпитализации по поводу пневмококковой пневмонии до 2,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании объёма пульмонологической помощи в период эпидемии гриппа следует учитывать, что риск пневмонии в весенне-осенний период увеличивается в 2-3 раза, а общее число пациентов, госпитализированных по поводу пневмонии за год, возрастает на 13,7%.

2. Мужчины молодого возраста, имеющие такие факторы риска, как низкие антропометрические показатели, хронические болезни верхних дыхательных путей, повторные перенесенные пневмонии, курильщики, должны быть вакцинированы против пневмококковой инфекции не менее, чем за 1 месяц до момента призыва на воинскую службу, им необходимо провести санацию хронических очагов инфекции, тренировки дыхательной мускулатуры, нормализацию массы тела, профилактику курения.

3. Полученные данные об этиологических особенностях внебольничной пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах, вакцинированных против пневмококка, и снижении частоты пневмококковой

пневмонии до 2,9%, что следует учитывать при проведении рациональной антибиотикотерапии.

4. Иммунохроматографический экспресс-тест на выявление антигена пневмококка в моче Binax NOW Streptococcus pneumoniae (США) рекомендуется использовать при подозрении на пневмококковую пневмонию для своевременной постановки диагноза и правильного лечения.

5. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции снижает заболеваемость, тяжесть клинических проявлений, сроки выздоровления при пневмонии и улучшает прогноз, в связи с этим вакцинопрофилактика этих инфекций является обязательным мероприятием в воинских коллективах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Райчева М.В., Шубин И.В., Марсова Л.А. и др. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии с использованием теста «BinaxNOW®». Современные технологии лечения раненых в локальных вооружённых конфликтах. Сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. Балашиха, 2010: 99-100.
2. Шубин И.В., Райчева М.В., Баштовой М.А., Чучалин А.Г. **Современные подходы к диагностике и лечению гриппа в пандемический период. Военно-медицинский журнал 2010; 331 (4): 27-32.**
3. Райчева М.В., Шубин И.В., Николаева Л.А., Биличенко Т.Н. Течение внебольничной пневмонии у привитых против пневмококковой инфекции. Сборник трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., РРО, 2010: 237.
4. Райчева М.В., Шубин И.В., Баштовой М.А. Значение использования быстрого теста для определения пневмококкового антигена у больных внебольничной пневмонией военнослужащих по призыву, привитых против пневмококковой инфекции. Актуальные проблемы респираторной медицины. Сборник материалов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова. М., КГ МСЧ ГУВД по г. Москве, 2010: 102.
5. Татевосов В.Р., Шубин И.В., Костинов М.П., Райчева М.В. Оценка эффективности вакцинотерапии нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах. Актуальные проблемы респираторной медицины. Сборник материалов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова. М., КГ МСЧ ГУВД по г. Москве, 2010: 117-118.
6. Чучалин А.Г., Шубин И.В., Баштовой М.А., Райчева М.В., Татевосов В.Р. **Актуальные вопросы диагностики и лечения гриппа в**

пандемический период (по материалам XIX-XX Национальных конгрессов по болезням органов дыхания). Медицинский вестник МВД 2011; L(1): 13-17.

7. Райчева М.В., Шубин И.В., Марсова Л.А. и др. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах с использованием теста «BinaxNOW®». Медицинский вестник МВД 2011; LI(2): 61.

8. Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Шубин И.В., Велиган Е.П. Внебольничная пневмония у молодых лиц, вакцинированных против пневмококковой инфекции в организованных коллективах. Сборник тезисов 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Вакцинопрофилактика и иммунореабилитация в практике врача». М., 2011: 27-28.

9. Райчева М.В., Шубин И.В., Биличенко Т.Н., Марсова Л.А. Внебольничная пневмония пневмококковой этиологии в весенне-летний период у молодых лиц в организованных коллективах. Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., РРО, 2011: 221

10. Биличенко Т.Н., Райчева М.В. Значимость микоплазменной и хламидийной инфекции при внебольничной пневмонии. Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., РРО, 2011: 193-194.

11. Райчева М.В., Шубин И.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Значимость вакцинации против пневмококка у молодых мужчин в организованных коллективах. Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., РРО, 2011: 89.

12. Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Шубин И.В. и др. Частота фарингеального носительства *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и респираторных вирусов у молодых мужчин с внебольничной пневмонией. Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., РРО, 2011: 88.

13. Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Шубин И.В. и др. Влияние нового вируса гриппа А (H1N1) на частоту госпитализации по поводу пневмонии молодых мужчин в организованных коллективах. Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., РРО, 2012; 248: 212.

14. Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Шубин И.В. и др. Влияние нового вируса гриппа А (H1N1) на частоту госпитализации по поводу пневмонии в организованных коллективах. Медицинский вестник МВД 2013; LXVI (1): 57-61.

15. Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Шубин И.В., Чучалин А.Г. Клинико-эпидемиологические особенности пневмонии у молодых мужчин из организованных коллективов. Материалы межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, методы борьбы и профилактика». М., 2015: 47.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДс – артериальное давление систолическое
АДд – артериальное давление диастолическое
БОД - болезни органов дыхания
ВП - внебольничная пневмония
НДП – нижние дыхательные пути
ИКЧ – индекс курящего человека
НП – новое пополнение
ОК - организованные коллективы
ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции
ППВ23 - полисахаридная пневмококковая вакцина
ПИ - пневмококковая инфекция
ПК - пневмококк
СРБ – С-реактивный белок
ФР - фактор риска
ЧДД – число дыхательных движений
ЧСС – число сердечных сокращений
AV - Adenovirus sp.
Ch. pneumoniae – Chlamydia pneumoniae
H. influenzae – Haemophilus influenzae
M. pneumoniae – Mycoplasma pneumoniae
PIV - Parainfluenzae virus group
RSV - Respiratory Syncytial virus
S. pneumoniae - Streptococcus pneumoniae
St. aureus - Staphylococcus aureus