

С.Д. Жоголев, П.В. Куликов, Р.М. Аминев,
К.Д. Жоголев, А.А. Кузин, С.А. Свистунов,
Б.Ю. Гумилевский, А.Н. Горенчук,
М.А. Харитонов, В.Н. Емельянов, В.В. Данцев

Оценка эффективности специфических и неспецифических средств профилактики внебольничной пневмонии и других острых болезней органов дыхания в воинских коллективах

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Определена этиология внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву, исследована эффективность 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины для профилактики пневмонии в воинских коллективах в сравнении с эффективностью неконъюгированных 23-валентных пневмококковых полисахаридных вакцин, а также оценена эффективность ряда противовирусных иммуномодулирующих препаратов для профилактики острых болезней органов дыхания у военнослужащих. Установлено, что в этиологии пневмоний у военнослужащих по призыву преобладают *S. pneumoniae* и аденовирусы, генетический материал которых обнаружен в 56,3 и 35,9% проб соответственно. 56,1% пневмоний имела смешанную, в основном вирусно-бактериальную этиологию. 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина показала более высокую эффективность в отношении профилактики внебольничных пневмоний в воинских коллективах, чем обычно применяемые неконъюгированные 23-валентные полисахаридные вакцины. Выявлено, что при применении конъюгированной вакцины среди военнослужащих формируется коллективный иммунитет, препятствующий циркуляции пневмококков и развитию заболеваний не только у привитых, но и у непривитых. Вакцины обоих типов в равной степени могут быть рекомендованы для вакцинации призывников за месяц до призыва и военнослужащих, не привитых перед призывом на военную службу. Показана эффективность применения иммуномодулирующих противовирусных препаратов циклоферона и кагоцела совместно с вакцинацией против пневмококковой инфекции и гриппа для профилактики острых болезней органов дыхания.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, заболеваемость, этиология, полимеразная цепная реакция, пневмококковая конъюгированная вакцина 13-валентная, пневмококковые полисахаридные вакцины 23-валентные, иммуномодулирующие и противовирусные средства, военнослужащие, профилактика.

Введение. Острые болезни органов дыхания (ОБОД), в том числе острые респираторные инфекции и особенно внебольничные пневмонии (ВП), являются самыми актуальными заболеваниями в Вооруженных силах Российской Федерации (ВС РФ). За последние 8 лет наблюдалось последовательное снижение заболеваемости внебольничными пневмониями военнослужащих по призыву с 69,6‰ в 2010 г. до 25,5‰ в 2018 г. Однако достигнутый в 2018 г. уровень заболеваемости все еще очень высок в сравнении с заболеваемостью военнослужащих по контракту (6,1‰) и населения (4,9‰).

Военно-эпидемиологическая значимость пневмоний определяется не только высоким уровнем заболеваемости военнослужащих по призыву, но и склонностью к эпидемическому распространению пневмоний в воинских коллективах с охватом в короткое время (декабрь-февраль) значительной доли личного состава, прежде всего из числа новобранцев, тяжестью клинического течения с угрозой летальных исходов, опасностью серьезных осложнений (острый

респираторный дистресс-синдром, инфекционно-токсический шок, экссудативный плеврит, миокардит и др.), увеличением частоты развития затяжных форм и повторных заболеваний, длительностью трудопотери, наличием увольняемости и смертности [7]. Наиболее частым возбудителем ВП по-прежнему остается пневмококк (*S. pneumoniae*). По данным зарубежных и отечественных авторов, этот возбудитель является причиной 25–35% всех внебольничных пневмоний [16].

С 2000 г. для профилактики пневмококковой инфекции (ПИ) в ВС РФ применяются неконъюгированные пневмококковые полисахаридные вакцины 23-валентные (ППВ23) [6, 7]. В настоящее время у нас в стране, как и за рубежом, все большее распространение получает пневмококковая конъюгированная вакцина 13-валентная (ПКВ13), разрешенная к применению в России с 2011 г. Она содержит капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные

на фосфате алюминия. По данным отечественных и зарубежных авторов, ПКВ13 имеет ряд преимуществ перед ППВ23. Так, она способна формировать Т-зависимый антипневмококковый иммунитет, более иммуногенна, вызывает более прочный иммунитет, чем ППВ23, снижает носительство серотипов, входящих в состав вакцины, и формирует коллективный иммунитет, что важно для воинских коллективов [1, 5, 12]. При меньшем количестве серотипов пневмококков в ее составе, чем в ППВ23, она содержит основные серотипы (до 90%), часто вызывающие инвазивную ПИ [13, 16]. Кроме того, ПКВ13 стали производить у нас в стране из зарубежных комплектующих, что значительно уменьшило ее себестоимость. В этой связи вакцина ПКВ13 представляется перспективной для профилактики ВП у военнослужащих.

Учитывая полиэтиологичность ОБОД, значимость в их возникновении, кроме пневмококков и вирусов гриппа, других агентов бактериальной и вирусной природы, в воинских коллективах, помимо вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа, целесообразно дополнительно применять неспецифические противовирусные и иммуномодулирующие средства [4, 8, 9, 11].

Цель исследования. Определить этиологию ВП у военнослужащих, оценить эффективность ПКВ13 в сравнении с ППВ23, а также некоторых иммуномодулирующих и противовирусных препаратов для профилактики ОБОД у военнослужащих.

Материалы и методы. Для определения спектра актуальных бактерий и вирусов, ответственных за развитие ВП, проанализированы результаты лабораторной диагностики мокроты и мазков из зева методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), полученных от пациентов, страдающих ВП, поступивших на лечение в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова и 442-й клинический военный госпиталь в Санкт-Петербурге в 2014–2017 гг. Пробы обследовались на наличие 14 различных возбудителей бактериальной и вирусной природы.

С помощью ПЦР обследовано 448 проб на *S. pneumoniae*, 574 пробы на аденовирусы, 153 пробы – на риновирусы, 432 пробы – на *Haemophilus influenzae*, 358 проб – на *Mycoplasma pneumoniae*, 86 проб – на энтеровирусы, 358 проб – на *Chlamydomydia pneumoniae*, по 694 пробы – на вирусы гриппа А и В, 146 проб – на метапневмовирусы, 595 проб – на РС-вирусы, 235 проб – на вирусы парагриппа, 106 проб – на бокавирусы, 96 проб – на *Legionella pneumophila*.

В исследованиях по оценке эффективности специфических и неспецифических средств профилактики ВП и других ОБОД в воинских коллективах применяли вакцины и иммуномодулирующие противовирусные препараты, которые поступили в войска, дислоцированные в Северо-Западном регионе, из Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора в плановом порядке.

Сравнение эффективности конъюгированной и неконъюгированных пневмококковых вакцин прово-

дилось в воинских коллективах с ноября 2017 по май 2018 г. Вакцинация вновь прибывших военнослужащих осуществлялась в соответствии с календарем профилактических прививок в ВС РФ (2015 г.) против дифтерии и столбняка (в плановом порядке), а также против пневмококковой инфекции и против гриппа (по эпидемическим показаниям). Некоторые военнослужащие уже были вакцинированы против пневмококковой инфекции и против гриппа перед призывом на воинскую службу по месту призыва.

Эффективность пневмококковых вакцин оценивалась в трех группах военнослужащих. В первую группу (ПКВ13) вошел 571 военнослужащий, из них 407 (71,3%) человек были привиты конъюгированной ПКВ13. Никто из этой группы перед призывом в ВС пневмококковую вакцину не получал. Вторая группа (ППВ23) состояла из 663 военнослужащих, из них 472 (71,2%) были привиты неконъюгированной ППВ23. 20% военнослужащих из числа привитых в этой группе были вакцинированы ППВ23 перед призывом на воинскую службу. В контрольную группу (КГ) вошли 493 военнослужащих, которые не были привиты против пневмококковой инфекции ни перед призывом, ни по прибытии в часть в связи с призывом в декабре, когда согласно приказу командующего округом проведение прививок было прекращено. По окончании обучения в учебных центрах в мае 2018 г. были собраны и проанализированы данные о заболеваемости пневмонией всех обследуемых военнослужащих за прошедшие 5 месяцев и проведена сравнительная оценка эффективности вакцин.

Эффективность иммуномодулирующих противовирусных средств (римантадина, кагоцела, циклоферона), примененных на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа, для профилактики ОБОД оценивалась с декабря 2018 по апрель 2019 г.

Эффективность этих средств также определялась в трех группах военнослужащих. В первую группу вошли 236 человек, получавших римантадин по 1 таблетке (0,05 г) в течение 10 дней. Вторая группа состояла из 243 военнослужащих, получавших кагоцел двумя двухдневными курсами по 2 таблетки (24 мг) 1 раз в день с пятидневным перерывом. В третью группу вошел 221 человек, получавший циклоферон по 2 таблетки (0,3 г) в первый день и по 1 таблетке во второй, четвертый и шестой дни. Все препараты принимались по профилактическим схемам в соответствии с инструкциями по их применению за 30 мин до еды под контролем врача (фельдшера). В КГ вошли 629 военнослужащих, привитых против гриппа и пневмококковой инфекции, но не получавших никаких иммуномодулирующих средств.

Через 1 и 4 месяца производился учет заболеваемости ОБОД по обследуемым группам. Возраст военнослужащих, получавших специфическую и неспецифическую профилактику, был одинаков – от 18 до 22 лет. Условия службы и быта сравниваемых групп были схожими.

Индекс эффективности (ИЭ) и коэффициент эффективности вакцин и иммуномодулирующих противовирус-

ных средств (Е) рассчитывали по формулам: $ИЭ = b/a$ и $E = 100(b-a)/b$ (%), где а – заболеваемость в группе привитых той или иной вакциной либо получавших то или иное иммуностропное противовирусное средство (ИТПВС) (%), b – заболеваемость в КГ в относительных показателях (%).

Достоверность различий между показателями определяли с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и χ^2 Пирсона с использованием поправки Йетса (при малом числе наблюдений). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [14, 15].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у военнослужащих, больных ВП, в 56,3% случаев в исследуемых пробах были обнаружены фрагменты дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) *S. pneumoniae*. Из агентов вирусной природы в 35,9% проб определялся генетический материал аденовирусов, в 23,5% проб – риновирусов (рис. 1.).

Большая часть пневмоний (56,1%) имела смешанную, в основном вирусно-бактериальную этиологию, на которую пришлось 76,1% от числа смешанных инфицирований. Чаще всего одним из возбудителей в составе микстов был пневмококк, определяемый в 72,2% микст-инфицирований. На втором месте по частоте определения в составе микстов были аденовирусы, обнаруженные в 41,4% случаев. Пневмококко-аденовирусные ассоциации составили 36,2% от числа всех микстов. В целом результаты ПЦР-диагностики соответствуют данным об этиологии пневмоний у военнослужащих, полученным при комплексном применении бактериологического метода, иммуноферментного анализа (ИФА) и метода флюоресцирующих антител [2, 3, 10].

Заболеваемость среди 407 вакцинированных ПКВ13 составила 17,20‰, что в 4,5 раз меньше (77,08‰), чем среди 493 не привитых против пневмо-

кокковой инфекции в КГ, а среди 472 вакцинированных ППВ23 она составила 27,54‰, что в 2,8 раза меньше, чем в КГ. Показатель эффективности ПКВ13 составил 77,8%, а ППВ23 – 64,3% ($p < 0,05$), рисунок 2, таблица 1.

Таблица 1

Оценка достоверности различий уровня заболеваемости ВП военнослужащих, вакцинированных в группах ППВ23 и ПКВ13 против пневмококковой инфекции и невакцинированных, с уровнем заболеваемости ВП непривитых в КГ

Группа	Оценка значимости связи
Вакцинированные ПКВ13 и КГ	$\chi^2=16,829$, $p < 0,05$
Вакцинированные ППВ23 и КГ	$\chi^2=11,821$, $p < 0,05$
Невакцинированные в группе ПКВ13 и КГ	$\chi^2=4,367$, $p < 0,05$; χ^2 (с поправкой Йетса)=3,639, $p < 0,05$
Невакцинированные в группе ППВ23 и КГ	$\chi^2=0,162$, $p=0,687$

При наблюдении за привитыми установлено, что частота развития общих и местных побочных реакций после вакцинации как ПКВ13, так и ППВ23 не превышала 3–4%.

Заболеваемость среди 164 военнослужащих, не вакцинированных против пневмококковой инфекции в группе ПКВ13, составила 30,49‰, что в 2,5 раза меньше (77,08‰), чем среди 493 непривитых в КГ ($p < 0,05$), рисунок 3.

Таким образом, даже при неполном охвате вакцинацией ПКВ13 лиц организованного коллектива (в нашем исследовании около 70%) среди непривитых уровень заболеваемости ВП был ниже, чем в КГ. Полученные данные свидетельствуют о том, что при вакцинации ПКВ13 в отличие от вакцинации ППВ23 формируется коллективный антипневмококковый иммунитет, препятствующий циркуляции пневмококков и уменьшающий риск инфицирования не только привитых, но и непривитых.

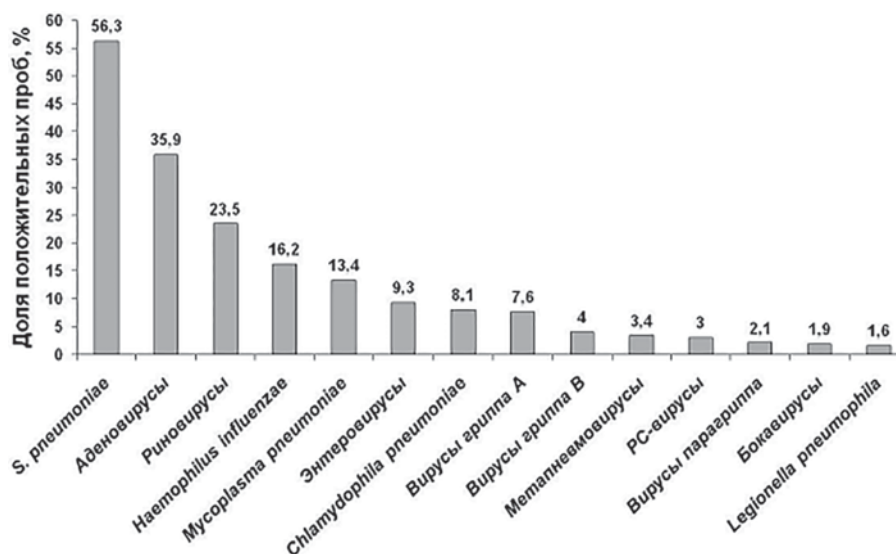


Рис. 1. Этиология ВП у военнослужащих по результатам ПЦР-диагностики в период с 2014 по 2017 г.

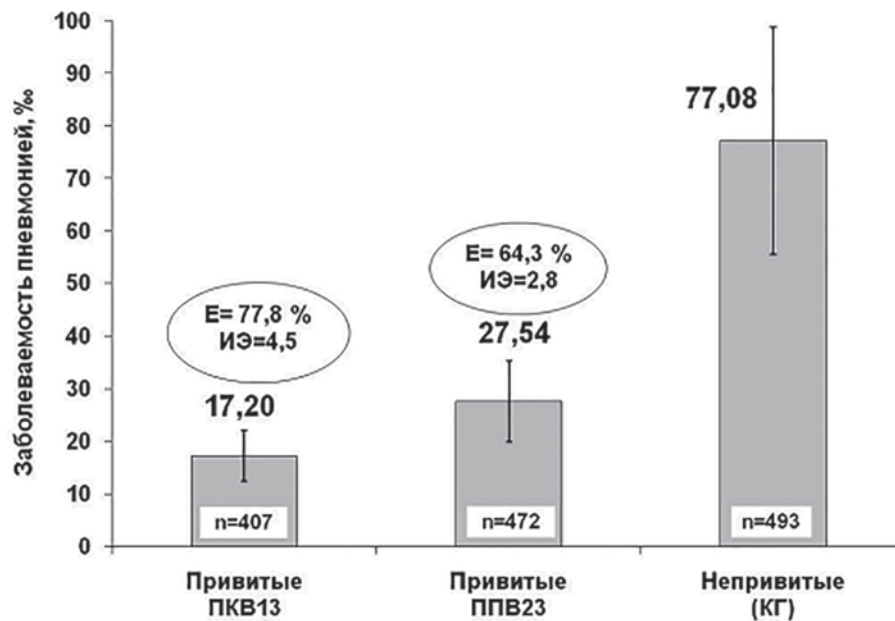


Рис. 2. Заболеваемость ВП у военнослужащих по призыву среди привитых ПКВ13, ППВ23 и среди непривитых (КГ) в 5-месячный период после вакцинации

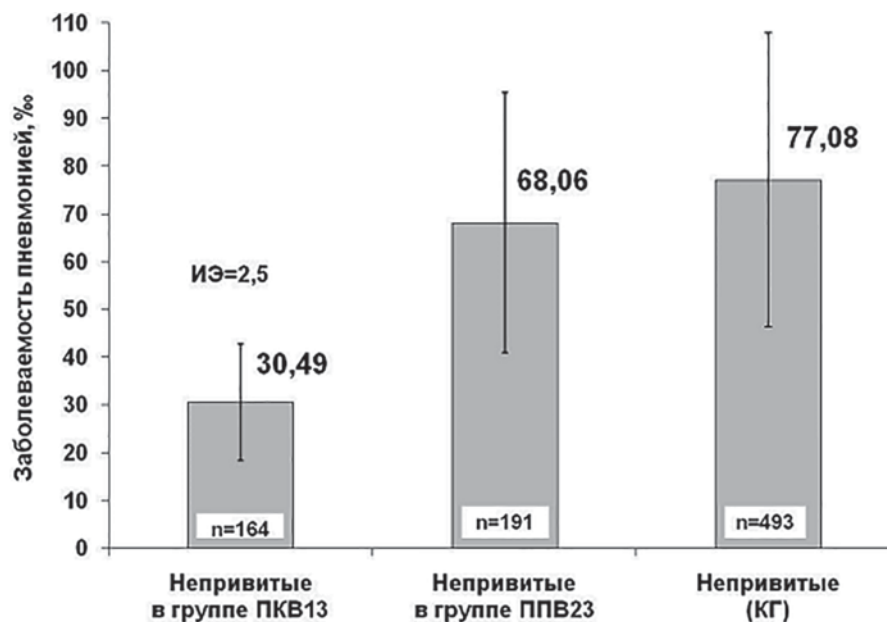


Рис. 3. Заболеваемость ВП военнослужащих, не охваченных вакцинацией против пневмококковой инфекции, в группах, где проводилась вакцинация ПКВ13 и ППВ23, и в КГ, где вакцинация не проводилась

Во всех 3 группах военнослужащих, где применяли иммуностропные противовирусные средства на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа, уровень заболеваемости отдельными формами ОБОД (ВП, острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей, острыми бронхитами, острыми тонзиллитами и синуситами), как и уровень заболеваемости ОБОД в целом, был ниже, чем в КГ (табл. 2).

Из примененных средств неспецифической профилактики наиболее эффективным оказался циклоферон. В группе военнослужащих, где осуществлялось его применение, заболеваемость ОБОД ($I_{\text{ОБОД}}$) через месяц составила 261,6‰ и была в 2 раза меньше, чем в КГ (552,9‰), а через 4 месяца она составила 438,9‰, что в 1,8 раза меньше, чем в КГ (788,6‰), $p < 0,05$. Профилактическая эффективность циклоферона в отношении ОБОД через 1 и 4 месяца составила, соответственно, 50% и 44,4%.

Таблица 2

Сравнение эффективности иммунотропных и противовирусных средств для профилактики ОБОД у военнослужащих

Группа	Заболеваемость через					
	1 месяц			4 месяца		
	I _{ОБОД} , %	ИЭ	Е, %	I _{ОБОД} , %	ИЭ	Е, %
Получавшие римантадин	412,5	1,3	23,1	720,34	1,1	9,1
Получавшие кагоцел	284,0	1,9	47,4	555,6	1,4	28,6
Получавшие циклоферон	261,6	2	50	438,9	1,8	44,4
КГ	552,9	–	–	788,6	–	–

Коэффициент эффективности кагоцела в профилактике ОБОД в первый месяц после применения составил 47,4% при индексе эффективности 1,9. Однако через 4 месяца после приема кагоцела индекс эффективности снизился до 1,4 при коэффициенте эффективности 28,6% ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3

Оценка достоверности различий между уровнями заболеваемости ОБОД в группах, где применялись и не применялись неспецифические средства профилактики

Группа	Оценка значимости связи показателей заболеваемости ОБОД в группах	
	за 1 месяц	за 4 месяца
Получавшие римантадин и КГ	$\chi^2=2,560$; $p=0,109$	$\chi^2=0,196$; $p=0,657$
Получавшие кагоцел и КГ	$\chi^2=30,322$; $p<0,05$	$\chi^2=33,322$; $p<0,05$
Получавшие циклоферон и КГ	$\chi^2=10,945$; $p<0,05$	$\chi^2=23,371$; $p<0,05$

Эффективность римантадина оказалась незначительной: 23,1% через 1 месяц и 9,1% через 4 месяца после применения препарата.

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [5, 6] и позволяют рекомендовать применение ПКВ13 призывникам за месяц до призыва на военную службу и новобранцам, не охваченным прививками против пневмококковой инфекции, перед призывом при отсутствии ППВ23.

С учётом значимости вирусных агентов и роли недостаточности иммунитета в возникновении пневмоний важным направлением их медикаментозной профилактики является применение противовирусных иммунотропных средств.

Заключение. В настоящее время в этиологии пневмоний у военнослужащих по призыву сохраняется ведущая роль пневмококков и аденовирусов с преобладанием смешанного вирусно-бактериального инфицирования.

Показано, что для профилактики внебольничных пневмоний 13-валентная пневмококковая конъю-

гированная вакцина не уступает по эффективности 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцине. Она успешно может применяться для вакцинации призывников за месяц до призыва на военную службу, а также новобранцев, не охваченных прививками против пневмококковой инфекции, перед призывом.

В качестве дополнительного средства к вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа в коллективах военнослужащих можно использовать иммунотропные противовирусные препараты – циклоферон и кагоцел.

Литература

1. Баранов, А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации / А.А. Баранов [и др.]. – М., 2015. – 24 с.
2. Жоголев, К.Д. Изменение этиологии внебольничных пневмоний у военнослужащих по призыву за 30-летний период / К.Д. Жоголев [и др.] // VI Лужские научные чтения: мат. Междунар. науч. конф. – СПб.: ЛГУ им. А.С. Пушкина. – 2018. – С. 167–170.
3. Жоголев, К.Д. Применение иммунологических и молекулярно-генетических методов для этиологической диагностики внебольничных пневмоний у военнослужащих / К.Д. Жоголев [и др.] // Мед. иммунолог. – 2017. – Т. 19. – С. 254.
4. Жоголев, С.Д. Применение иммунотропных средств для профилактики острых респираторных заболеваний и пневмоний у военнослужащих / С.Д. Жоголев [и др.] // Пробл. мед. микол. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 71.
5. Жоголев, С.Д. Применение 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины для профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих / С.Д. Жоголев [и др.] // Мед. иммунолог. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 472.
6. Жоголев, С.Д. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых полисахаридных конъюгированной и неконъюгированных вакцин для профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих / С.Д. Жоголев [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – № 4 (64). Прилож. 1. – 2018. – С. 56–59.
7. Жоголев, С.Д. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний у военнослужащих / С.Д. Жоголев [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2013. – № 11. – С. 55–60.
8. Жоголев, С.Д. Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия для снижения заболеваемости внебольничными пневмониями у военнослужащих / С.Д. Жоголев [и др.] // Пробл. мед. микол. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 64.
9. Куликов, П.В. Иммуноотропные препараты как дополнительные средства профилактики острых респираторных заболеваний и пневмоний у военнослужащих / П.В. Куликов [и др.] // Микробиология: от микроскопа до геномного анализа: мат. Всеросс. научн.-практ. конф. – СПб.: Альта Астрада, 2018. – С. 131–132.
10. Куликов, П.В. Этиология внебольничных пневмоний у военнослужащих в 2014–2017 гг. / П.В. Куликов [и др.] // Пробл. мед. микол. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 90.
11. Лысенко, А.В. Возрастные особенности влияния аэроионизации на функциональное состояние студентов / А.В. Лысенко [и др.] // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2016. – № 2 (132). – С. 114–118.
12. Резолюция междисциплинарного совета экспертов «Современные подходы к вакцинопрофилактике у взрослых и пациентов групп риска» // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – №2. – С. 87–90.
13. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. – М.: Группа МДВ, 2018. – 304 с.

14. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
15. Унгуряну, Т.Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т.Н. Унгуряну, А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2011. – № 5. – С. 55–60.
16. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология, 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19–34.

S.D. Zhogolev, P.V. Kulikov, R.M. Aminev, K.D. Zhogolev, A.A. Kuzin, S.A. Svistunov,
B.Yu. Gumilevskii, A.N. Gorenchuk, M.A. Kharitonov, V.N. Emelyanov, V.V. Dantsev

**Evaluation of the effectiveness of specific and nonspecific means of prevention
of community-acquired pneumonia and other acute respiratory diseases in military personnel**

Abstract. *The etiology of community-acquired pneumonia among conscripts was determined, the effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of pneumonia in military teams was studied in comparison with the effectiveness of non-conjugate 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccines, and the effectiveness of a number of antiviral immunotropic drugs for the prevention of acute respiratory diseases in military personnel was evaluated. It is established that in the etiology of pneumonia in military conscripts prevail S. pneumoniae and adenoviruses, whose genetic material was found in 56,3 and 35,9% of samples, respectively. 56,1% of pneumonia had mixed, mainly viral-bacterial etiology. 13-valent conjugate pneumococcal vaccine has been shown to be more effective in preventing community-acquired pneumonia in military teams than the commonly used non-conjugate 23-valent polysaccharide vaccine. It was found that the use of conjugate vaccines among soldiers formed a collective immunity that prevents the circulation of pneumococci and the development of diseases not only in vaccinated but also in unvaccinated persons. Vaccines of both types can equally be recommended for vaccination of conscripts one month before the conscription and soldiers not vaccinated before the conscription. The efficiency of the use of immunotropic antiviral drugs cyclopheron and kagocel together with vaccination against pneumococcal infection and influenza for the prevention of acute respiratory diseases is shown.*

Key words: *community-acquired pneumonia, morbidity, etiology, polymerase chain reaction, pneumococcal conjugate vaccine 13-valent, pneumococcal polysaccharide vaccines 23-valent, immunotropic and antiviral agents, military personnel, prevention.*

Контактный телефон: 8-931-542-86-24; e-mail: vmeda-nio@mil.ru