

МАТЕМАТИКО–СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КАК ФАКТОРОВ РИСКА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ОСТРОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ

О.В. Жукова¹, Н.Ф. Бруснигина², С.В. Кононова¹, Е.В. Сперанская², Е.И. Ефимов²

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

²Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

Persistent pathogens as risk factors of community-acquired pneumonia and acute bronchitis in children

O.V. Zhukova¹, N.F. Brusnigina², S.V. Kononova¹, E.V. Speranskaya², E.I. Efimov²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Целью данного исследования явилось определение связи между инфицированностью «персистирующими» возбудителями детей и возможностью развития воспалительных заболеваний респираторного тракта, таких как внебольничная пневмония и острый бронхит на основании концепции факторов рисков.

Материалы и методы. В период с 2005 по 2014 г. обследован 701 ребенок из г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области в возрасте от 15 дней до 16 лет с рентгенологически и клинически подтвержденными диагнозами: внебольничная пневмония, острый бронхит. Контрольную группу составили 127 практически здоровых детей разных возрастов. Детекцию *M. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex I/II C. pneumoniae* осуществляли методом ПЦР. Концепция определения рисков строилась на определении абсолютного риска в экспонированной и не экспонированной группах, атрибутивного риска, относительного риска, популяционного атрибутивного риска, а также на определении стандартных ошибок для каждого вида риска и доверительного интервала.

Результаты. Статистически значимыми показателями являются атрибутивный риск, относительный риск, популяционный атрибутивный риск. Аtribuтивный риск развития внебольничной пневмонии составил 29,26 %; 27,37 %; 25,70 %; 20,21 % для *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *CMV*, *HSV I/II* соответственно. Относительный риск составил 1,43 для *M. pneumoniae*; 1,38 – для *C. pneumoniae* и для *CMV*; 1,28 – для *HSV I/II*. Наличие персистирующих возбудителей приводит к увеличению заболеваемости внебольничной пневмонией по всей популяции (популяционный атрибутивный риск): на 4,75 % для *M. pneumoniae*, 0,23 % для *C. pneumoniae*, 5,59 % для *CMV* и 1,08 % для *HSV I/II*. Аналогичные расчеты были проведены для пациентов с острым бронхитом. Проведенный статистический анализ позволил исключить *C. pneumoniae* и *HSV I/II* из факторов риска развития внебольничной пневмонии и острого бронхита.

Abstract

The aim of this study was to determine the relationship between infection with "persistent" agents of children and the possibility of the development of inflammatory diseases of the respiratory tract such as community-acquired pneumonia and acute bronchitis on the basis of risk management concepts.

Materials and methods. 701 children in age from 15 days to 16 years were examined in Nizhny Novgorod and the Nizhny Novgorod region with clinically and radiologically confirmed diagnosis: community-acquired pneumonia, acute bronchitis. This study was performed in the period from 2005 to 2014. The control group consisted of 127 healthy children of different ages. The detection of *M. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex I/II C. pneumoniae* was performed by PCR. The concept of risk determination was based on the determination of the absolute risk in the exposed and the no exposed groups, attributable risk, relative risk, the population attributable risk, as well as determining the standard errors for each type of risk and confidence interval.

Results. Attributable risk, relative risk, population-attributable risk are statistically significant figures. Attributable risk of development of community-acquired pneumonia was 29,26 %; 27,37 %; 25,70 %; 20,21 % for the *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *CMV*, *HSV I / II* respectively. The relative risk was 1,43 for the *M. pneumoniae*; 1,38 – for *C. pneumoniae* and *CMV*; 1,28- for *HSV I / II*. The presence of persistent pathogens is resulting in increased incidence of community-acquired pneumonia throughout the population (population attributable risk): 4,75 % for *M. pneumoniae*, 0,23 % for *C. pneumoniae*, 5,59 % for the *CMV* and 1,08 % for the *HSV I/II*. Similar calculations were performed for patients with acute bronchitis. The statistical analysis allowed to exclude *C. pneumoniae* and *HSV I / II* of the risk factors for community-acquired pneumonia and acute bronchitis.

Conclusion. The findings suggest the influence of *M. pneumoniae* and *CMV* in the development of community-acquired pneumonia and acute bronchitis in children. *C. pneumoniae*, and *HSV I / II* do not play a statistically sig-

Заключение. Полученные данные позволяют говорить о влиянии *M. pneumoniae* и *CMV* на развитие внебольничной пневмонии и острого бронхита у детей. *S. pneumoniae* и *HSV I/II* не играют статистически важной роли в общем пейзаже этиологических агентов внебольничной пневмонии и острого бронхита.

Ключевые слова: персистирующие возбудители, внебольничная пневмония, острый бронхит, медико-статистическая оценка.

Введение

Острый бронхит (ОБ) и внебольничная пневмония (ВП) являются широко распространенными воспалительными заболеваниями респираторного тракта. ОБ (J20.0–J20.9) называется острое воспаление слизистой оболочки бронхов без признаков поражения лёгочной ткани. ВП – острое инфекционное заболевание легких различной (преимущественно бактериальной) этиологии, развившееся вне больницы или в первые 48–72 ч госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и физикальные данные), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [1]. Зачастую ОБ (J20) развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), которая у определенной части больных является самостоятельной причиной болезни [2, 3]. Диагностика и терапия ВП у детей являются актуальными вопросами педиатрии. Остается достаточно высокой заболеваемость и смертность от этого заболевания. В соответствии с МКБ-10 и «Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» [3, 4] выделяют следующие формы пневмонии по этиологии: бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная (J12–J18). Распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью является причиной отсутствия этиологического диагноза у 50–70% пациентов. Ориентирование на клинические симптомы при этиологической диагностике малоинформативно, что делает невозможным широкое практическое использование этиологической классификации пневмонии в настоящее время.

В последние годы значительное количество исследований посвящено изучению роли «атипичных» труднокультивируемых возбудителей в развитии респираторных заболеваний [5–9]. Присутствие в организме персистирующих инфекционных (бактериальных и вирусных) агентов не всегда приводит к возникновению ОБ или ВП, однако данные микроорганизмы способны отягчать течение заболевания.

Цель исследования – определение связи между инфицированностью «персистирующими» воз-

будителями детей и возможностью развития воспалительных заболеваний респираторного тракта, таких как ВП и ОБ на основании концепции рисков.

Key words: persistent pathogens, community-acquired pneumonia, acute bronchitis, medical and statistical evaluation.

Материалы и методы

Исследование проводилось в период с 2005 по 2014 г. и охватывало группы детей разных возрастов, как организованных, так и неорганизованных. Обследован 701 ребенок из г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области в возрасте от 15 дней до 16 лет с рентгенологически и клинически подтвержденными диагнозами: внебольничная пневмония (ВП), острый бронхит (ОБ). В контрольную группу входили 127 практически здоровых детей разных возрастов. Все лица из контрольной группы не имели клинических признаков воспалительных заболеваний респираторного тракта на момент обследования и в течение предыдущего обследования месяца.

Материалом для исследования у больных служили мокрота, мазки из ротоглотки, кровь, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), у детей первого года жизни – слюна, у здоровых – мазки из ротоглотки. Отбор материала осуществлялся в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» в процедурных кабинетах стационаров и поликлиник.

Выделение ДНК из биологических субстратов проводили с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб Б», пробы мокроты подвергались предобработке с помощью реагента «Муколизин» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора)

Детекцию *M. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex I/II* *S. pneumoniae* осуществляли методом ПЦР с использованием тест-систем производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора и ООО «Изоген» (г. Москва) согласно инструкциям по их применению. Амплификацию проводили на приборах «Терцик МС-2» (ДНК-технология, г. Москва) или «My Cycler» (Bio-Rad, США).

Чувствительность тест систем «Ампли Сенс» и «GenePak DNA PCR test» – не менее 1×10^3 – 5×10^3 бактериальных клеток или ДНК-содержащих вирусных частиц на миллилитр клинического образца.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Microsoft office (Excel), пакета статистических программ Statz, Statistica 6,0. Достоверность различий определяли общепринятым методом расчета ошибки среднего (m) и показателя существенности и вероятности (t).

Концепция определения рисков строилась на определении абсолютного риска в экспонируемой и не экспонируемой группах, атрибутивного риска, относительного риска, популяционного атрибутивного риска, а также на определении стандартных ошибок для каждого вида риска и доверительного интервала.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования проведена оценка распространенности труднокультивируемых возбудителей, таких как *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, CMV, HSV I/II у детей с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (ВП, ОБ). Была выделена группа сравнения ($n = 127$) (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления труднокультивируемых возбудителей у детей

| Группы обследованных (количество) | Количество случаев инфицирования | | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------|-----|----------|
| | <i>M. pneumoniae</i> | <i>S. pneumoniae</i> | CMV | HSV I/II |
| ВП ($n = 341$) | 74 | 4 | 119 | 23 |
| ОБ ($n = 360$) | 31 | 4 | 187 | 17 |
| Группа сравнения ($n = 127$) | 2 | 0 | 19 | 2 |

На первом этапе анализа риска развития ВП среди детей были построены таблицы сопряженности (табл. 2–5). Данные таблицы показывают гипотетическую зависимость развития ВП от персистирующих возбудителей. Первая строка отводится для группы, объекты которой имели исследуемый фактор риска (персистирующая инфекция). Вторая строка содержит результаты так называемой «контрольной группы». Исследуемый фактор риска в данной группе отсутствовал. Таким образом, первой является группа, представляющая исследовательский интерес, т.е. та группа, пациенты которой подвергались фактору риска. Во второй строке должны быть результаты, полученные в той группе, с которой будет происходить сравнение эффекта. Аналогично, в первом столбце указывается, сколько раз исследуемое событие (ВП) было зарегистрировано в первой и второй группах, во втором столбце — сколько раз оно отсутствовало.

Таблица 2

Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности *M. pneumoniae*

| <i>M. pneumoniae</i> | Наличие ВП | | Всего |
|----------------------|------------|---------|---------|
| | Есть | Нет | |
| Есть | 74 (a) | 2 (b) | 76 (A) |
| Нет | 267 (c) | 125 (d) | 392 (B) |
| Всего | 341 (C) | 127 (D) | 468 (Q) |

Таблица 3

Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности *S. pneumoniae*

| <i>S. pneumoniae</i> | Наличие ВП | | Всего |
|----------------------|------------|---------|---------|
| | Есть | Нет | |
| Есть | 4 (a) | 0 (b) | 4 (A) |
| Нет | 337 (c) | 127 (d) | 464 (B) |
| Всего | 341 (C) | 127 (D) | 468 (Q) |

Таблица 4

Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности CMV

| CMV | Наличие ВП | | Всего |
|-------|------------|---------|---------|
| | Есть | Нет | |
| Есть | 119 (a) | 19 (b) | 138 (A) |
| Нет | 222 (c) | 108 (d) | 330 (B) |
| Всего | 341 (C) | 127 (D) | 468 (Q) |

Таблица 5

Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности HSV I/II

| HSV I/II | Наличие ВП | | Всего |
|----------|------------|---------|---------|
| | Есть | Нет | |
| Есть | 23 (a) | 2 (b) | 25 (A) |
| Нет | 318 (c) | 125 (d) | 443 (B) |
| Всего | 341 (C) | 127 (D) | 468 (Q) |

Вначале формируется гипотеза о том, что наличие *M. pneumoniae* у детей является риском развития ВП. Первым является расчет абсолютного риска (АР), который представляет собой долю больных от общего объема группы. В нашем случае это сводится к расчету частоты распространения ВП в группах обследуемых, инфицированных и не инфицированных *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, CMV, HSV I/II. По формуле (1) находим частоту распространения ВП в экспониро-

ванной группе (инфицированные *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4)) 97,37%, 100%, 92,97%, 92,00% (табл. 6):

$$AP_{\Sigma} = \frac{a}{A} \quad (1)$$

Получено, что в исследуемых экспонируемых выборках (определение развития ВП от наличия *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4)) 0,9737; 1; 0,9297; 0,9200 – части соответствующих выборок или 97,37%; 100%; 92,97%; 92,00% имеют угрозу развития ВП. Аналогично по формуле (2) рассчитываем частоту формирования ВП в неэкспонированной группе (не имеющей персистирующих возбудителей). Она составила 68,11%; 72,63%; 67,27%; 71,78% для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

$$AP_H = \frac{c}{B} \quad (2)$$

В итоге были получены так называемые точечные оценки относительных частот развития ВП в группе риска (инфицирование персистирующими возбудителями) и контрольной группе (при отсутствии персистирующих возбудителей). Точечные оценки подвержены статистической ошибке, поэтому возможно, что в следующей выборке будут получены другие значения, поскольку полученные частоты были рассчитаны на основе не всей популяции, а только ее репрезентативной части, лишь приблизительно отражающей свойства популяции. Поэтому далее была рассчитана стандартная ошибка полученных AP , т.е. статистическая ошибка каждой из частот, которая дает представление о точности оценки. Стандартная ошибка AP экспонируемой группы рассчитана по формуле (3) и составила 0,0184; 0; 0,0226; 0,0543 для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) (см. табл. 6).

$$S_{AP} = \sqrt{\frac{AP \times (1 - AP)}{n}} \quad (3)$$

где n – объем экспонируемой или неэкспонируемой группы, т.е. A или B .

Аналогично была рассчитана стандартная ошибка AP неэкспонируемой группы. Она составила 0,0235; 0,0207; 0,0258; 0,0214 для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

Однако полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке. Поэтому на следующем этапе исследования нами было определено, насколько существенны будут эти изменения и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомым частот,

т.е. какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95%. Такой интервал является в статистике 95% доверительным интервалом (95% ДИ). С практической точки зрения, 95% доверительный интервал означает, что 95% всех потенциальных выборок дадут значения частот, попадающих в полученные интервалы, и лишь в 5% случаев значения частот выйдут за найденные пределы. Чаще всего в исследованиях используется 95% ДИ.

По формуле (4) в результате расчета получено, что 95% ДИ абсолютного риска экспонируемой группы составил 93,77–100,97%; 100%; 88,54–97,40%; 81,37–102,63% для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

$$ДИ_{AP} = AP \pm t \times S \quad (4)$$

где t – критическое значение для уровня статистической значимости. Для 95% ДИ $t = 1,96$, S – стандартная ошибка AP .

Аналогичным образом по формуле (4) рассчитан 95% ДИ абсолютного риска неэкспонируемой группы 65,50% – 72,73%; 68,57% – 76,69%; 62,21% – 72,34%; 67,59% – 75,97% для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

Таким образом, были получены абсолютные показатели заболеваемости в группах, находящихся и не находящихся под воздействием фактора риска. Отсюда следует, что развитие ВП под воздействием персистирующих возбудителей увеличивается. Однако неизвестно, насколько существенный вклад вносит фактор риска в данное увеличение. Для этого рассчитывается атрибутивный риск (AmP), который представляет именно ту часть (долю) риска развития болезни, которая связана с данным фактором риска и объясняется им. AmP был рассчитан по формуле (5) и составил 29,26%; 27,37%; 25,70%; 20,21% для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

$$AmP = AP_{\Sigma} - AP_H = \frac{a}{c} - \frac{c}{B} \quad (5)$$

Например, в группе риска (инфицирование *M. pneumoniae*) частота события (развитие ВП) составляет 97,37%, в контрольной группе (возникновение ВП у детей без инфицирования *M. pneumoniae*) – 68,11%, AmP в этом случае равен 29,26%, то есть фактор риска увеличивает вероятность возникновения события на 29,26%.

Для расчета стандартной ошибки полученной разницы необходимо предварительно рассчитать объединенную оценку доли по формуле (6), которая составила $\approx 0,7286$:

$$F = \frac{C}{Q} \quad (6)$$

Далее определяли стандартную ошибку АТР по формуле (7) (см. табл. 6).

$$S_{AMP} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left(\frac{1}{A} + \frac{1}{B} \right)} \quad (7)$$

Затем рассчитывали 95% ДИ АТР: 18,33% – 40,18%; -16,39% – 71,14%; 16,62% – 34,77%; 2,33% – 38,13% для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

Таким образом, наличие *M. pneumoniae* обуславливает повышение риска развития ВП на $29,26\% \pm 10,93\%$. При этом 95% возможных (истинных) значений разности заболеваемости попадает в интервал от 18,33% до 40,18%. Возможные (истинные) значения, попадающие в 95% ДИ, могут свидетельствовать о $AP_{\text{Э}} > AP_{\text{Н}}$. Это доказывает, что инфицирование *M. pneumoniae* увеличивает риск развития ВП.

Согласно концепции факторов риска, в случае если $AP_{\text{Э}} = AP_{\text{Н}}$, то воздействие фактора риска не изменяет вероятность наступления события. Если же $AP_{\text{Э}} < AP_{\text{Н}}$, то воздействие фактора риска уменьшает вероятность наступления события.

Обращает на себя внимание нижний порог 95% ДИ для *S. pneumoniae*, который принимает отрицательное значение (-16,39%). При расчете АТР мы предполагали, что наличие *S. pneumoniae* является фактором, увеличивающим риск развития ВП, то есть разница между АР экспонируемых и АР неэкспонируемых должна быть больше 0. Полученная разница, то есть АТР, составляет 27,37%, однако 95% ДИ риска развития ВП от инфицированности *S. pneumoniae* включает в себя 0. То есть одним из 95% возможных (истинных) значений АТР может являться 0, что свидетельствует об отсутствии различий заболеваемости экспонируемой и неэкспонируемой групп. Таким образом, нельзя говорить с 95% уверенностью об имеющихся различиях по риску развития ВП между экспонируемыми (инфицирование *S. pneumoniae*) и неэкспонируемыми (отсутствие инфицирования *S. pneumoniae*) группами.

Методология оценки рисков основывается на статистических показателях (средняя, ошибка средней, ДИ), которые, в свою очередь, базируются на теории вероятности. Поэтому, рассчитывая те или иные риски, следует говорить не об абсолютной (точной) зависимости исхода от фактора, а о степени вероятности данной зависимости. В свою очередь, зависимость исхода от воздействующего фактора может быть резко выраженной. В этом случае статистически достоверная

вероятность подобной зависимости обнаруживается при достаточно небольших выборках. Если же зависимость исхода от воздействия фактора имеется, но слабо выражена, то для обнаружения статистически достоверной ее вероятности необходимы большие по объему выборки, порой даже в пределах популяции (например, население конкретного региона).

Аналогично рассмотренным особенностям анализа ДИ атрибутивного риска необходимо определение ДИ всех рассчитываемых рисков. Например, в рассчитанных ранее АРЭ и АРН доверительные интервалы не включают в себя 0 или отрицательные значения и поэтому могут считаться статистически значимыми.

С помощью АТР показано, что инфицирование *M. pneumoniae*, CMV, HSV I/II ведет к увеличению риска развития ВП в среднем на 29,26%; 25,70%; 20,21% соответственно. Для *S. pneumoniae* полученные значения не являются статистически значимыми.

Далее нами был проведен расчет относительных рисков (ОР), с помощью которых можно показать силу связи между воздействующим фактором риска и исходом, то есть во сколько раз увеличивается риск развития ВП от наличия персистирующих возбудителей у детей. Если возникновение ВП выше в экспонируемой группе, то отношение $AP_{\text{Э}}/AP_{\text{Н}}$ будет больше 1, если ниже – то отношение $AP_{\text{Э}}/AP_{\text{Н}}$ будет меньше 1, если же заболеваемость в двух группах одинаковая, то их соотношение будет равно 1. Таким образом, согласно гипотезе, с математической точки зрения, необходимо доказать, что отношение показателей развития ВП в двух группах (экспонируемые и неэкспонируемые) больше 1.

По формуле (8) рассчитаем ОР: 1,43 для *M. pneumoniae*, 1,38 для *S. pneumoniae* и для CMV, 1,28 для HSV I/II.

$$OP = \frac{AP_{\text{Э}}}{AP_{\text{Н}}} = \frac{a/A}{c/B} \quad (8)$$

Однако, поскольку речь идет о расчетах, производимых на выборке, то необходимо показать статистическую значимость полученного результата. Для этого по формуле (9) была рассчитана стандартная ошибка ОР:

$$S_{OP} = \sqrt{\frac{1 - AP_{\text{Э}}}{a} + \frac{1 - AP_{\text{Н}}}{c}} \quad (9)$$

По формуле (10) рассчитываем 95% ДИ относительного риска:

$$ДИ_{OP} = OP \pm Exp \left(\ln \frac{AP_{\text{Э}}}{AP_{\text{Н}}} \times t \times S \right) \quad (10)$$

Полученные значения ОР с 95% ДИ составляют от 0,45 до 2,41 для *M. pneumoniae*; от 0,39 до 2,37 для CMV, от 0,15 до 2,41 для HSV I/II. Для *S. pneumoniae* ОР не удалось определить. Таким образом, инфицирование *S. pneumoniae* в общей этиологической структуре ВП не играет статистически важной роли.

По аналогии с АТР, возможные (истинные) значения, попадающие в 95% ДИ, могут свидетельствовать о:

1. ОР > 1, то есть воздействие персистирующих возбудителей увеличивает риск формирования ВП;

2. ОР = 1, то есть воздействие персистирующих возбудителей не изменяет риск формирования ВП;

3. ОР < 1, то есть воздействие персистирующих возбудителей уменьшает риск формирования ВП.

Таким образом, значения 95% ДИ, попадающие в диапазон менее 1, свидетельствуют о возможной несостоятельности гипотезы о влиянии персистирующих инфекций на формирование ВП.

Однако средние значения ОР для *M. pneumoniae*, CMV, HSV I/II находятся в интервале выше 1, а также большой отрезок коридоров колебаний ОР приходится на интервал больше 1 (рис. 1).

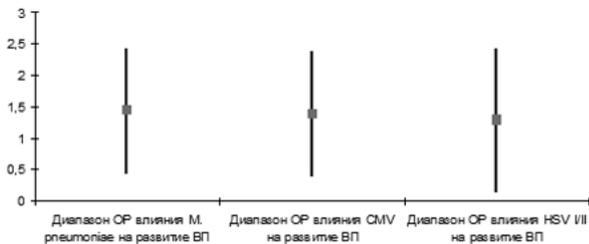


Рис. 1. Коридоры колебаний значений ОР с 95% ДИ возникновения ВП от инфицирования персистирующими возбудителями

Популяционный атрибутивный риск (ПАР) — абсолютная разница показателей (или риска) во всей популяции и в неэкспонированной группе. ПАР аналогичен АТР, но, в отличие от последнего, характеризует популяционную составляющую риска и поэтому зависит от того, насколько широко распространены факторы риска в данной популяции. ПАР варьирует в зависимости от распространенности фактора риска в популяции.

По формуле (11) вычисляем значение ПАР:

$$ПАР = \frac{C}{Q} - \frac{c}{B} \quad (11)$$

То есть наличие персистирующих возбудителей приводит к увеличению риска развития ВП по всей популяции на 4,75% для *M. pneumoniae*,

0,23% для *S. pneumoniae*, 5,59% для CMV, 1,08% для HSV I/II.

По формуле (12) высчитываем среднюю ошибку ПАР:

$$S_{ПАР} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left(\frac{1}{Q} + \frac{1}{B} \right)} \quad (12)$$

По формуле (13) рассчитываем 95% ДИ ПАР:

$$ДИ_{ПАР} = ПАР \pm t \times S \quad (13)$$

Таким образом, согласно полученным статистическим результатам, риск развития ВП в популяции при 95% ДИ увеличивается от -1,12% до 10,72% при инфицированности *M. pneumoniae*, от -5,48% до 5,94% при *S. pneumoniae*, от -0,67% до 11,86% при CMV; от -4,69% до 6,86% при HSV I/II.

Обращают на себя внимание отрицательные значения нижней границы 95% ДИ, что по аналогии с АТР указывает на возможную несостоятельность гипотезы о влиянии персистирующих возбудителей на формирование ВП. Подтверждением недостоверности ПАР является высокое значение стандартной ошибки, в 10 раз превышающее среднее значение для *S. pneumoniae*, и более чем в 2 раза — для HSV I/II. Как следствие, такие показатели включают в свой диапазон отрицательные значения и 0. Эти положения позволяют нам исключить *S. pneumoniae* и HSV I/II из факторов риска развития ВП. Для *M. pneumoniae* и CMV нижние показатели 95% ДИ имеют отрицательные значения. Но наибольший отрезок коридоров колебаний ПАР приходится на положительные значения (рис. 2).

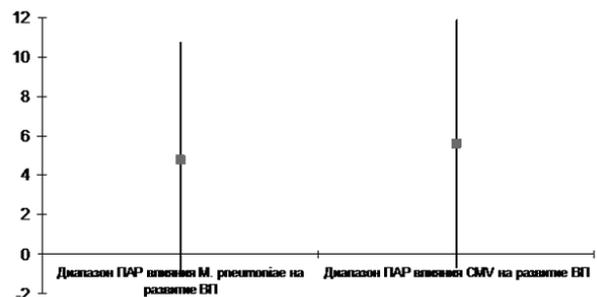


Рис. 2. Коридоры колебаний значений ПАР с 95% ДИ возникновения ВП от инфицирования персистирующими возбудителями

Таким образом, в результате проведенного анализа нами было получено, что инфицирование *M. pneumoniae* и CMV является фактором риска развития ВП. АТР *M. pneumoniae* составил 29,26% (с 95% ДИ 18,33% — 40,18%), АТР CMV — 25,67% (с 95% ДИ 16,62% — 34,77%). Инфицированность

Таблица 9

Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности HSV I/II

| HSV I/II | Наличие ОБ | | Всего |
|----------|------------|---------|---------|
| | Есть | Нет | |
| Есть | 17 (a) | 2 (b) | 19 (A) |
| Нет | 343 (c) | 125 (d) | 468 (B) |
| Всего | 360 (C) | 127 (D) | 487 (Q) |

Затем был выполнен статический анализ определения влияния каждого возбудителя на формирование ОБ аналогично статистическому анализу определения роли персистирующих возбудителей в развитии ВП.

Статистически значимыми показателями являются АТР, ОР, ПАР.

В результате проведенного анализа установлено, что *M. pneumoniae* и CMV являются факторами риска развития ОБ. АТР *M. pneumoniae* составил 21,47% (с 95% ДИ 5,96% – 36,99%). АТР CMV – 29,21% (с 95% ДИ 21,32% – 37,10%). Инфицированность *M. pneumoniae* приводит к увеличению заболеваемости ОБ в среднем на 21,47%, а CMV – на 29,21%. АТР *S. pneumoniae* составил 26,29% (с 95% ДИ -16,91% – 69,50%). АТР HSV I/II составил 16,18% (с 95% ДИ -3,96% – 36,32%).

ОР составил 1,30 (с 95% ДИ от 0,22 до 2,37) для *M. pneumoniae*. ОР для CMV составил 1,47 (с 95% ДИ от 0,51 до 2,44) (рис. 3).



Рис. 3. Коридоры колебаний значений ОР с 95% ДИ возникновения ОБ от инфицирования персистирующими возбудителями

Таким образом, инфицирование *M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ОБ у детей в 1,30 раза, а инфицирование CMV – в 1,47 раза. ОР составил 1,36 (95% ДИ не удалось определить) для *S. pneumoniae*. Для HSV I/II ОР составил 1,22 (с 95% ДИ от -0,34 до 2,45).

ПАР составил 1,46% для *M. pneumoniae* (с 95% ДИ от -4,16 до 7,07%) и 12,36% для CMV (с 95% ДИ от 5,91% до 18,80%). Значения 95% ДИ для ПАР *M. pneumoniae* не играют статистически значимой роли в развитии ОБ. Инфицирование CMV при-

M. pneumoniae приводит к увеличению риска развития ВП в среднем на 29,26%, а CMV – на 25,67%.

ОР составил 1,43 (с 95% ДИ от 0,45 до 2,41) для *M. pneumoniae*. ОР для CMV составил 1,38 (с 95% ДИ от 0,39 до 2,37), т.е. инфицирование *M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ВП у детей в 1,43 раза, а инфицирование CMV – в 1,38 раза.

ПАР составил 4,75% для *M. pneumoniae* (с 95% ДИ от -1,21 до 10,72%) и 5,59% для CMV (с 95% ДИ от -0,67% до 11,86%). Инфицирование *M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ВП во всей популяции на 4,75%, а инфицирование – на 5,59%.

Полученные данные позволяют говорить о влиянии *M. pneumoniae* и CMV на развитие ВП.

S. pneumoniae и HSV I/II в общем пейзаже этиологических агентов не играют статистически значимой роли в развитии ВП.

Аналогично были проведены расчеты для определения влияния персистирующих возбудителей на развитие ОБ. В начале были составлены таблицы сопряженности формирования ОБ от каждого из анализируемых возбудителей (табл. 6 – 9).

Таблица 6

Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности *M. pneumoniae*

| <i>M. pneumoniae</i> | ОБ | | Всего |
|----------------------|---------|---------|---------|
| | Есть | Нет | |
| Есть | 31 (a) | 2 (b) | 33 (A) |
| Нет | 329 (c) | 125 (d) | 454 (B) |
| Всего | 360 (C) | 127 (D) | 487 (Q) |

Таблица 7

Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности *S. pneumoniae*

| <i>S. pneumoniae</i> | Наличие ОБ | | Всего |
|----------------------|------------|---------|---------|
| | Есть | Нет | |
| Есть | 4 (a) | 0 (b) | 4 (A) |
| Нет | 356 (c) | 127 (d) | 483 (B) |
| Всего | 360 (C) | 127 (D) | 487 (Q) |

Таблица 8

Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности CMV

| CMV | Наличие ОБ | | Всего |
|-------|------------|---------|---------|
| | Есть | Нет | |
| Есть | 187 (a) | 19 (b) | 206 (A) |
| Нет | 173 (c) | 108 (d) | 281 (B) |
| Всего | 360 (C) | 127 (D) | 487 (Q) |

водит к увеличению риска формирования ОБ во всей популяции на 12,36%. ПАР для *S. pneumoniae* составил 0,22% (с 95% ДИ от -5,31 до 5,74%) и 0,63% — для HSV I/II (с 95% ДИ от -4,94 до 6,20%) (рис. 4).

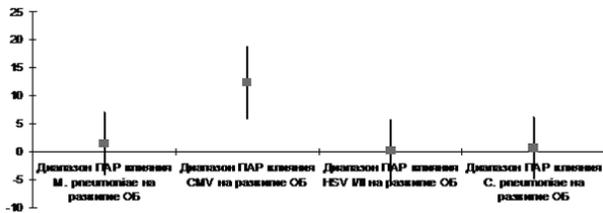


Рис. 4. Коридоры колебаний значений ПАР с 95% ДИ возникновения ОБ от инфицирования персистирующими возбудителями

Инфицирование *S. pneumoniae* и HSV I/II не играет статистически значимой роли в развитии ОБ. Большие отрезки отрицательных значений 95% ДИ АТР, ОР, ПАР для *S. pneumoniae* и для HSV I/II указывают на невозможность включения данных возбудителей в значимые факторы риска ОБ. Полученные данные свидетельствуют о влиянии CMV и *M. pneumoniae* на развитие ОБ.

Заключение

Статистически значимыми показателями являются АТР, ОР, ПАР. АТР развития ВП составил 29,26% (18,33% — 40,18%); 27,37% (-16,39% — 71,14%); 25,70% (16,62% — 34,77%); 20,21% (2,33% — 38,13%) для *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, CMV, HSV I/II соответственно. ОР составил 1,43 (0,45 — 2,41) для *M. pneumoniae*; 1,38 — для *S. pneumoniae* (не удалось определить доверительный интервал) и для CMV (0,39 — 2,37); 1,28 (0,15 — 2,41) — для HSV I/II. Таким образом, статистически доказано, что *S. pneumoniae* в общем пейзаже этиологических агентов ВП не играет значимой роли. Наличие персистирующих возбудителей приводит к увеличению риска развития ВП во всей популяции (ПАР) на 4,75% (-1,12% — 10,72%) в случае инфицирования *M. pneumoniae*, 0,23% (-5,48% — 5,94%) — *S. pneumoniae*, 5,59% (-0,67% — 11,86%) — CMV, 1,08% (-4,69% — 6,86%) — HSV I/II. Отрицательные значения нижней границы 95% ДИ по аналогии с АТР указывают на возможную несостоятельность гипотезы о влиянии персистирующих возбудителей на формирование ВП. Подтверждением недоверности ПАР является высокое значение стандартной ошибки, в 10 раз превышающее среднее значение для *S. pneumoniae* и более чем в 2 раза — для HSV I/II.

Полученные данные позволяют говорить о влиянии *M. pneumoniae* и CMV на развитие ВП. *S. pneumoniae* и HSV I/II в общем пейзаже этиоло-

гических агентов ВП не играют статистически значимой роли.

В результате проведенного анализа также установлено, что *M. pneumoniae* и CMV являются факторами риска развития ОБ. Инфицирование *S. pneumoniae* и HSV I/II не играет статистически значимой роли в развитии ОБ.

Литература

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа. — М., 2011. — 63 с.
2. Каганов, С.Ю. Различные формы бронхолегочной патологии в Международной статистической классификации болезней X пересмотра / С.Ю. Каганов, Н.Н. Розина, А.Е. Богорад // Педиатрия. — 2003. — № 4. — С. 42—46.
3. Геппе, Н.А. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе [и др.] // Медицинская газета. — 2009. — № 9. — С. 7—9.
4. Геппе, Н.А. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе [и др.] // Педиатрия. — 2010. — № 4(89). С. 6—15.
5. Аверьянов, А.В. Роль хламидийных инфекций в патологии органов дыхания / А.В. Аверьянов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2006. — № 1. — С. 24—28.
6. Алимов, А.В. Роль Chlamydia pneumoniae в возникновении респираторной патологии у детей школьного возраста / А.В. Алимов, Э.А. Шамансурова, Д.Э. Мазина // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С. 119—120.
7. Ursi D, Dirven K, Loens K. Detection of Mycoplasma pneumoniae in respiratory samples by real-time PCR using an inhibition control. J. Microbiol. Methods. 2003 Oct; 55(1): 149-53.
8. Welti M, Jaton K, Altwegg M. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila and Mycoplasma pneumoniae in respiratory tract secretions. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2003 Feb; 45(2): 85-95.
9. Геппе, Н.А. Вирусная инфекция и бронхиальная астма / Н. А. Геппе // Детский доктор. — 2000. — № 3. — С. 19—22.

References

1. Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention: the scientific-practical program. Moscow., 2011; 63 p. (in Russian)
2. Kaganov S.Y., Rozinova N.N., Bogorad A.E. Pediatriya. 2003; 4: 42-6. (in Russian)
3. Geppe N.A., Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. [et al.] Meditsinskaya gazeta. — 2009; 9: 7-9. (in Russian)
4. Geppe N.A., Rozinova N. N., Volkov I. K., Mizernitskiy Yu. L. Pediatriya. 2010; 4(89): 6—15 (in Russian)
5. Aver'yanov A.V. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2006; 1: 24-8 (in Russian)
6. Alimov A.V., Shamansurova E.A., Mazinova D.E. Pediatriya. 2005; 4: 119-20 (in Russian)
7. Ursi D, Dirven K, Loens K. Detection of Mycoplasma pneumoniae in respiratory samples by real-time PCR using an inhibition control. J. Microbiol. Methods. 2003 Oct; 55(1): 149-53.
8. Welti M, Jaton K, Altwegg M. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila and Mycoplasma pneumoniae in respiratory tract secretions. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2003 Feb; 45(2): 85-95.
9. Geppe N.A. Detskiy doktor. 2000; 3: 19-22 (in Russian).

Авторский коллектив:

Жукова Ольга Вячеславовна – ассистент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии Нижегородской государственной медицинской академии, к.фарм.н; тел.: 8(831)265-09-27, e-mail: ov-zhukova@mail.ru

Бруснигина Нина Федоровна – заведующий лабораторией метагеномики и молекулярной индикации патогенов Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: 8(831)432-87-91, e-mail: nfbusnigina@yandex.ru

Кононова Светлана Владимировна – заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии Нижегородской государственной медицинской академии, д.фарм.н.; тел.: 8(831)265-09-01.

Сперанская Елена Валентиновна – научный сотрудник лаборатории метагеномики и молекулярной индикации патогенов Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)432-87-91, e-mail: lena1511@inbox.ru

Ефимов Евгений Игоревич – директор Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, д.м.н.; тел.: 8(831)469-79-01, e-mail: micro@sinn.ru