

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Николенко Вера Валентиновна

**КЛИНИКО – ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ – ПОЗИТИВНЫХ
ПАЦИЕНТОВ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, РИСК
ОРИЕНТИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОФИЛАКТИКИ**

14.02.02 – эпидемиология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Фельдблюм Ирина Викторовна

доктор медицинских наук, профессор

Воробьева Наталья Николаевна

Пермь – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Введение	8
Глава 1. ИНФЕКЦИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1. Характеристика эпидемического процесса пневмококковой инфекции.....	19
1.2. Клинико – эпидемиологические особенности пневмококковой инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов.....	32
1.3. Медицинские работники как группа риска по инфекционной заболеваемости	37
1.4. Лабораторная диагностика пневмококковой инфекции.....	42
1.5. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции.....	46
1.5.1. Иммунобиологические препараты, разработанные для борьбы с инфекцией, вызванной <i>S. pneumoniae</i>	46
1.5.2. Вакцинация ВИЧ – инфицированных пациентов.....	49
1.5.3. Вакцинация медицинских работников.....	57
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Материалы исследования.....	62
2.2. Дизайн исследования.....	67
2.3. Методы исследования.....	68
2.3.1. Эпидемиологические	68
2.3.2. Клинико-лабораторные	73
2.3.3. Иммунохроматографические и серологические.....	74
2.3.4. Микробиологические.	77
2.3.5. Молекулярно-биологические	80
2.3.6. Статистические	82
Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРМСКОМ КРАЕ	

3.1. Интенсивность, динамика и структура заболеваемости пневмоний у населения г. Перми.....	85
3.2. Характеристика скрыто протекающего эпидемического процесса пневмококковой инфекции.....	95
3.2.1. Уровень носительства <i>Streptococcus pneumoniae</i> в различных группах взрослого населения.....	95
3.2.2. Внутригодовая динамика носительства <i>Streptococcus pneumoniae</i> ...	97
3.3. Характеристика серотипов <i>Streptococcus pneumoniae</i> , циркулирующих среди населения Пермского края в целом и у ВИЧ-инфицированных пациентов в довакцинальный период.....	101
3.3.1. Характеристика серотипов <i>Streptococcus pneumoniae</i> , циркулирующих среди населения Пермского края	101
3.3.2. Серотипы <i>Streptococcus pneumoniae</i> , обуславливающие развитие внебольничных пневмоний у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	104
Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ	
4.1. Характеристика этиологической структуры пневмоний и клинические проявления пневмококковой пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов.....	107
4.1.1. Характеристика этиологической структуры пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов.....	107
4.1.2. Клинические проявления пневмонии, вызванной <i>Streptococcus pneumoniae</i> , у ВИЧ-позитивных пациентов.....	113
4.2. Характеристика этиологической структуры менингитов и клинические проявления менингита, вызванного <i>Streptococcus pneumoniae</i> , у ВИЧ-позитивных пациентов.....	121
4.2.1. Характеристика этиологической структуры менингитов у ВИЧ-позитивных пациентов.....	121

4.2.2. Клинические проявления менингита, вызванного *Streptococcus pneumoniae*, у ВИЧ-позитивных пациентов.....124

4.3. Характеристика чувствительности штаммов *Streptococcus pneumoniae* к антибактериальным препаратам в группе ВИЧ-позитивных пациентов.....131

Глава 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА, ВЫЗВАННОЙ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

5.1. Эпидемиологическая характеристика поражений дыхательной системы у медицинских работников.....135

5.2. Клинические особенности пневмоний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, у медицинских работников.....139

5.3. Характеристика чувствительности штаммов *Streptococcus pneumoniae* к антибактериальным препаратам в группе медицинских работников.....148

Глава 6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНВАЗИВНЫХ И НЕИНВАЗИВНЫХ ФОРМ ПНЕВМОКОККОВЫХ ПНЕВМОНИЙ

6.1. Оценка специфичности, чувствительности и эффективности иммунохроматографического экспресс-теста в диагностике неинвазивных пневмоний пневмококковой этиологии.....153

6.2. Сравнительный анализ специфичности и чувствительности иммунохроматографического экспресс-теста и полимеразной цепной реакции в диагностике неинвазивных внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии.....162

6.3. Сравнительный анализ специфичности и чувствительности иммунохроматографического экспресс-теста и полимеразной цепной реакции в диагностике инвазивных внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии.....165

Глава 7. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ - ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

7.1. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов (оценка реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности полисахаридной пневмококковой вакцины).....	170
7.2. Продолжительность и напряженность поствакцинального иммунитета у ВИЧ-позитивных пациентов после иммунизации полисахаридной пневмококковой вакциной.....	177
7.3. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у медицинских работников	187
Заключение.....	199
Выводы.....	220
Практические рекомендации.....	223
Список литературы.....	225

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРТ – антиретровирусная терапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВП – внебольничная пневмония
- ИХМ – иммунохроматографический метод
- ОРЗ – острые респираторные заболевания
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПИ – пневмококковые инфекции
- СМУ – средний многолетний уровень
- СМЖ – спинномозговая жидкость
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
- СГТА – средняя геометрическая титра антител
- СП – смесь полисахаридов
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЦНС – центральная нервная система
- C. albicans* – *Candida albicans*
- C. glabrata* – *Candida glabrata*
- C. tropicalis* – *Candida tropicalis*
- E. coli* – *Escherichia coli*
- H. influenzae* – *Haemophilus influenzae*
- K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*
- M. catarrhalis* – *Moraxella catarrhalis*
- M. pneumoniae* – *Mycoplasma pneumoniae*
- M. tuberculosis* – *Mycobacterium tuberculosis*

N. meningitidis – *Neisseria meningitidis*

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. epidermidis – *Streptococcus epidermidis*

S. pneumoniae – *Streptococcus pneumoniae*, ПНЕВМОКОКК

S. mitis – *Streptococcus mitis*

S. milleri – *Streptococcus milleri*

S. oralis – *Streptococcus oralis*

S. pyogenes – *Streptococcus pyogenes*

S. salivarius – *Streptococcus salivarius*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Снижение заболеваемости и смертности от инфекции, обусловленной *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*, пневмококк), является одной из важных задач, стоящих перед здравоохранением в современных условиях [10, 26, 40, 47, 57, 120, 123, 150, 168, 313]. Размножаясь на слизистых оболочках носоглотки, *S. pneumoniae* часто приводит к бактерионосительству (формируя впоследствии очаги инфекции с поражением дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, ЛОР-органов), а при попадании в кровоток – к сепсису [56, 83, 163, 169, 234, 311].

Существующая система эпидемиологического надзора за инфекцией, вызванной *S. pneumoniae* или пневмококковой инфекцией (ПИ) не предусматривает мониторинг заболеваемости в отдельных возрастных и профессиональных группах [38], что не позволяет обеспечить качественную эпидемиологическую диагностику с определением группы и факторов риска. Регламентируемые нормативными документами [40, 41, 111, 128] группы риска по заболеваемости и смертности требуют уточнения. Так, согласно данным литературы, к группам риска по заболеваемости ПИ относят детей первых пяти лет жизни, недоношенных детей и лиц, достигших 65 лет, ВИЧ-позитивных больных, а также пациентов, имеющих в анамнезе хирургические вмешательства на паренхиматозных органах (селезенке), черепно-мозговые травмы, хроническую патологию сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем, злоупотребление никотином [11, 67, 69, 77, 102, 221, 223, 225, 226, 246, 305]. В последние годы у ВИЧ - позитивных лиц отмечено значительное увеличение заболеваемости этой инфекцией [10, 26, 67, 85, 177, 204, 220, 240]. Так, если у здоровых людей показатель заболеваемости составляет 8,8 на 100 000 населения, то у ВИЧ-инфицированных пациентов – 442,9 на 100 000, что превышает заболеваемость всего населения в 55 раз [13, 174, 315]. Однако, до настоящего времени отсутствуют исследования о распространенности

носительства пневмококка у этих лиц, не достаточно изучены клинико-эпидемиологические проявления основных нозологических форм, вызванных *S. pneumoniae*, таких как пневмонии и гнойные менингиты, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное назначение адекватной терапии. До сих пор дискутируется вопрос о целесообразности и тактике вакцинации ВИЧ – позитивных лиц, продолжительности их поствакцинального иммунитета.

На основании данных литературы и основных нормативных документов, медицинские работники не обозначены как группа риска по ПИ. Вместе с тем установлено, что они находятся под воздействием множества агрессивных факторов больничной среды (контакт с инфекционными больными, ионизирующим излучением, химическими веществами, антибактериальными и другими лекарственными препаратами, и пр.). В связи с этим заболеваемость различными инфекциями у медицинских работников превышает аналогичный показатель среди взрослого населения более чем в 7 раз. Имеются результаты исследований, указывающие на изменения клеточного и гуморального звена иммунитета у данной группы лиц, способствующие более тяжелому либо нетипичному течению инфекций, а также отсутствию эффекта при иммунизации [1, 34, 65, 94, 103, 119, 130, 136, 151]. Однако, до настоящего времени отсутствуют исследования по оценке заболеваемости и распространенности носительства *S. pneumoniae* в этой профессиональной группе, тяжести течения пневмококковых пневмоний и чувствительности патогена к антибиотикам.

Между тем известно, что именно риск ориентированные технологии эпидемиологического надзора и контроля за инфекциями характеризуются наибольшей эффективностью.

Отечественные исследователи указывают также на необходимость совершенствования лабораторной верификации ПИ [82, 98, 155, 158, 159, 179, 229]. В настоящее время «золотым стандартом» микробиологической

диагностики является выделение пневмококка из различных биологических субстратов организма: спинномозговой жидкости (СМЖ), крови, мокроты, жидкости из полости среднего уха, слизи с задней стенки носоглотки [43, 58, 142], но с помощью бактериологического исследования у 30–50 % больных выявить *S. pneumoniae* не удастся [158]. Низкая скорость и чувствительность получения результатов при проведении микробиологического метода привели к разработкам новых диагностических способов, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и иммунохроматографический метод (ИХМ) для выявления антигена пневмококка в СМЖ и моче [7, 99, 180, 192, 210, 215, 229, 288, 290, 316]. Отсутствие в отечественной литературе работ, позволяющих сопоставить результаты этих исследований, свидетельствует о необходимости проведения сравнительной оценки чувствительности и специфичности ряда современных тестов для улучшения верификации ПИ в клинической практике и разработке алгоритма ее лабораторной диагностики с учетом групп риска.

Данные ВОЗ убедительно доказывают, что наиболее доступным и экономичным способом, способствующим снижению заболеваемости этой инфекцией, является вакцинопрофилактика [313]. Однако, в группе медицинских работников она не регламентирована, результаты исследований зарубежных авторов по вакцинопрофилактике ВИЧ-инфицированных пациентов как группы риска по ПИ весьма противоречивы [164, 195, 198, 241, 278]. В отечественной литературе такие исследования отсутствуют. Кроме того, по мнению экспертов, выбор пневмококковой вакцины должен быть обусловлен видами серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих среди местных целевых групп населения [12, 28, 36, 125, 132, 203, 313], однако мониторинг серотипирования пневмококков среди ВИЧ-позитивных пациентов и работников здравоохранения на территориях РФ не проводится.

В свете вышеизложенного возникает необходимость осуществления исследований по определению широты распространения и серотипного пейзажа патогена у данных групп пациентов с последующей разработкой

рекомендаций по иммунизации. Требуют изучения безопасность, реактогенность, иммунологическая и профилактическая эффективность используемых пневмококковых вакцин при иммунизации иммунокомпрометированных групп населения - ВИЧ-инфицированных лиц и медицинских работников, а также степень напряженности и сроки продолжительности поствакцинального иммунитета у этих лиц.

Цель исследования

Совершенствование диагностики и профилактики пневмококковой инфекции у ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников на основе изучения клинико - эпидемиологических проявлений в этих группах риска.

Задачи исследования:

1. Изучить проявления эпидемического процесса пневмоний в крупном промышленном центре Западного Урала за 2003–2015 гг.
2. Оценить заболеваемость бактериальными пневмониями, распространенность и внутригодовую динамику носительства *S. pneumoniae* у ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников.
3. Выявить серотипы *S. pneumoniae*, циркулирующие на территории Пермского края, а также серотипы, обусловившие пневмококковые пневмонии у ВИЧ-положительных пациентов, определить их антибиотикорезистентность.
4. Охарактеризовать клинические симптомокомплексы основных нозологических форм пневмококковой инфекции – пневмоний и гнойных менингитов у ВИЧ-положительных пациентов при отсутствии критического снижения CD₄⁺-Т- лимфоцитов крови.
5. Выявить особенности клинического течения пневмококковой пневмонии у медицинских работников, определить антибиотикорезистентность штаммов *S. pneumoniae* в данной группе.

6. Изучить возможности использования иммунохроматографического метода в лабораторной диагностике при инвазивных и неинвазивных формах пневмококковой пневмонии в сравнении с бактериологическим и молекулярно-биологическим методами, проанализировать его эффективность при верификации заболевания у ВИЧ – позитивных пациентов и медицинских работников.

7. Оценить безопасность, реактогенность, иммунологическую и профилактическую эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных лиц и медицинских работников, изучить напряженность и продолжительность поствакцинального иммунитета в указанных группах.

8. Дать рекомендации по риск ориентированной первичной и вторичной профилактике пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц и медицинских работников.

Научная новизна исследования

Изучена распространенность пневмоний, вызванных *S. pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников.

Проведена оценка уровня и внутригодовой динамики носительства *S. pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников.

Охарактеризованы серотипы *S. pneumoniae*, циркулирующие в довакцинальный период на территории Пермского края.

Выявлены серотипы *S. pneumoniae*, циркулирующие среди ВИЧ-позитивных пациентов и обуславливающие развитие пневмоний.

Установлено, что доля антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae*, обусловивших развитие пневмококковых пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов, значительно превышает таковую в популяции в целом.

Дана характеристика клинических симптомокомплексов основных нозологических форм пневмококковой инфекции – пневмоний и гнойных

менингитов у ВИЧ-положительных пациентов в отсутствие критического снижения CD₄⁺-Т-лимфоцитов крови, выявлены особенности течения пневмококковой пневмонии у медицинских работников и увеличение количества антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* в данных группах с течением времени.

Проведена оценка эффективности иммунохроматографического экспресс-теста в диагностике внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии и его апробация в клинической практике у ВИЧ – положительных пациентов и медицинских работников.

Осуществлен сравнительный анализ чувствительности, специфичности иммунохроматографического экспресс-теста и полимеразной цепной реакции в диагностике инвазивных и неинвазивных пневмоний пневмококковой этиологии.

Изучены безопасность, реактогенность, иммуногенность и профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов и медицинских работников, а также напряженность и продолжительность поствакцинального иммунитета.

Предложена концепция риск ориентированных технологий профилактики инвазивных и неинвазивных форм ПИ на модели ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников как групп риска по инфекции вызванной *S. pneumoniae*.

Практическая значимость работы

Высокие уровни инфицированности и заболеваемости пневмониями, вызванными *S. pneumoniae*, медицинских работников, тяжелое клиническое течение, значительное число осложнений, а также рост доли антибиотикорезистентных штаммов пневмококка явились основанием для включения данного контингента в группу риска по ПИ.

Выявленные клинические особенности развития ПИ у ВИЧ – позитивных пациентов и медицинских работников позволят врачам практического здравоохранения своевременно диагностировать заболевание в данных группах риска, предотвратить возможные осложнения и проводить адекватную терапию пациентов.

Внедрение в работу клиничко - бактериологических лабораторий иммунохроматографического экспресс-теста способствует увеличению доли этиологически расшифрованных внебольничных пневмоний в популяции в целом на 15,8 % (у ВИЧ-позитивных пациентов на 19,5%, у медицинских работников на 20,6 %).

Результаты оценки поствакцинального иммунитета в динамике изучения явились основанием для уточнения тактики иммунизации против инфекции, вызванной *S. pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов и работников здравоохранения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость и смертность от пневмоний, в том числе обусловленных *S. pneumoniae*, на территории крупного промышленного центра Западного Урала характеризуются высокой интенсивностью и не имеют тенденции к снижению. ВИЧ-позитивные пациенты и медицинские работники являются группами риска по заболеваемости пневмококковыми пневмониями и носительству *S. pneumoniae*. Серотипы возбудителя, циркулирующие среди ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников, отличаются увеличением устойчивости к антибактериальным препаратам.

2. У ВИЧ-позитивных пациентов при умеренном иммунодефиците пневмококковые пневмонии характеризуются тяжелым течением, сопровождаются частыми осложнениями и летальными исходами. Поражение ЦНС пневмококковой этиологии проявляется возникновением гнойных менингитов и менингоэнцефалитов с тяжелым течением, развитием

жизнеугрожающих осложнений, высокими показателями летальности. Клиническое течение пневмококковых пневмоний у медицинских работников отличается более распространенным поражением легочной ткани и выраженной тяжестью патологического процесса в сравнении с лицами, не занимающимися медицинской деятельностью.

3. Иммунохроматографический экспресс-тест, применяемый для выявления в этих группах инвазивных и неинвазивных пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, обладает высокими показателями чувствительности, специфичности и эффективности, способствует их этиологической расшифровке уже в первые часы после госпитализации и может быть рекомендован для экспресс-диагностики наряду с бактериологическим методом исследования и полимеразной цепной реакцией.

4. Иммунизация ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников полисахаридной пневмококковой вакциной обуславливает формирование напряженного иммунитета с высоким уровнем серопротекции. Напряженность и продолжительность поствакцинального иммунитета в группе ВИЧ-позитивных лиц зависит от стадии заболевания и количества CD₄⁺-Т-лимфоцитов крови, в группе медицинских работников - от возраста привитых.

Апробация работы и публикации

Материалы диссертации изложены и обсуждены на: XIX национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2009); научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней» (Пермь, 2009, 2010, 2012); научных сессиях ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера (2009, 2010, 2014), заседании Пермского отделения Всероссийского научно - практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Пермь, 2010, 2011); научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в

предстоящий эпидемический сезон 2011-2012 гг.» (Пермь, 2011); IV Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2012); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная эпидемиология: достижения и перспективы» (Нижний Новгород, 2012); краевой клинической ежегодной конференции инфекционистов (Пермь, 2013); конференции «Роль вакцинопрофилактики в современном мире» (Пермь, 2013); III Евро-Азиатском конгрессе по инфекционным болезням (Екатеринбург, 2014); Всероссийской научно-практической конференции специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с международным участием (Москва, 2014); III Междисциплинарном медицинском конгрессе ПФО «Эффективное здравоохранение – залог здоровья общества» (Пермь, 2014); Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье медицинского персонала и обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской деятельности» (Омск, 2016), Российско – китайской научно – практической конференции «XIX Кашкинские чтения» (Санкт –Петербург, 2016), Межрегиональной научно – практической конференции «За здоровье завтра!» (Пермь, 2016), IX Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2017).

По материалам диссертации опубликованы 44 печатные работы, в том числе 17 – в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертационной работы использованы при разработке ряда методических документов, которые внедрены в работу органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора:

- Методические рекомендации «Пневмококковая инфекция: диагностика и профилактика у ВИЧ-положительных пациентов», предназначены для врачей - интернов, клинических ординаторов, врачей - стоматологов, а

также для врачей широкого профиля, участвующих в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов (Пермь, 2013);

• Методические рекомендации «Применение иммунохроматографического экспресс-теста для диагностики внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии», предназначены для врачей бактериологов, эпидемиологов, инфекционистов и организаторов здравоохранения, занимающихся оказанием медицинской помощи взрослому населению (Пермь, 2015 г.);

• Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции», предназначены для практикующих врачей разных специальностей, включая педиатров, терапевтов, эпидемиологов, пульмонологов, эндокринологов, клинических иммунологов, а также для студентов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов и системы последиplomного медицинского образования (Москва, 2015 г).

• Методические рекомендации 4.2.0114-16 Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии», предназначены для специалистов микробиологических лабораторий, независимо от ведомственной принадлежности и формы собственности. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии (Москва, 2016г).

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, а также при чтении лекций и проведении практических занятий с курсантами факультета усовершенствования врачей кафедр инфекционных болезней, микробиологии, эпидемиологии, анестезиологии и реаниматологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера.

В работу Пермской краевой клинической инфекционной больницы (ГБУЗ ПК «ПККИБ») внедрен иммунохроматографический метод лабораторной диагностики пневмококковых пневмоний, способствующий увеличению доли этиологически верифицированных внебольничных пневмоний.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 263 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 163 отечественных и 153 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 53 таблицами, 46 рисунками и 3 клиническими примерами.

Автор выражает глубокую благодарность научным консультантам профессору Фельдблюм Ирине Викторовне и профессору Воробьевой Наталье Николаевне, заведующей клинико-диагностической лаборатории Пермского клинического центра ФМБА России профессору Захаровой Ю.А., заведующему лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ГУ НИИ вакцин и сывороток РАМН имени И.И. Мечникова профессору Костинову М.П., руководителю отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии лаборатории НИИ Детских инфекций ФМБА профессору Сидоренко С.В., главному врачу ГКУЗ «Пермский краевой центр СПИД» Хафизову К.М., зав. эпидотделом Ивановой Э.С., и всем сотрудникам ГБУЗ ПК «ПККИБ» и клинико-бактериологической лаборатории за оказанную помощь в исследованиях и предоставленную возможность для выполнения работы.

ГЛАВА 1

ИНФЕКЦИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Характеристика эпидемического процесса пневмококковой инфекции

Высокие показатели заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний (ВП) и гнойных бактериальных менингитов, вызванных *S. pneumoniae*, свидетельствуют о высокой медико-социальной значимости ПИ для многих стран мира, особенно для экономически неустойчивых [10, 17, 26, 73, 87, 122, 159, 168, 170, 205, 285, 289]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от ПИ умирает 1,6 млн. человек, в том числе от 0,7 до 1 млн. детей в первые 5 лет жизни при инвазивных формах болезни [199, 201, 225, 313]. В Европе и США ежегодная частота встречаемости инвазивных форм ПИ варьирует от 10 до 23,2 случаев на 100 000 населения [189, 224, 276, 289, 311, 313].

Следует отметить, что высокие показатели смертности от ПИ характерны не только для экономически неустойчивых стран, но и для Европейского региона [313]. В развитых странах случаи смерти от заболеваний, вызываемых *S. pneumoniae*, наблюдаются в первую очередь у пациентов с предрасполагающими факторами: иммунодефицит, дисфункция селезенки, различные случаи органной недостаточности, при этом показатель летальности от инвазивных форм ПИ достигает 50 % [86, 189, 234, 295].

Для оценки значимости пневмококковых заболеваний в мировой системе здравоохранения на всех территориях, контролируемых ВОЗ, «Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации» (GAVI) исследовал распространенность инвазивных форм ПИ (поражение ЦНС, дыхательной системы и сепсис без явного очага инфекции). В результате этой работы появились данные о том, что за один год в мире отмечается 14,5 миллионов

случаев тяжелых заболеваний, вызванных *S. pneumoniae* [311, 313]. Эта инфекция явилась причиной смерти у 826 000 детей в возрасте от 1 до 5 лет [173, 311].

В Российской Федерации одной из актуальных задач, требующей быстрого решения, является недостаточный уровень верификации ПИ, в связи с чем данные официальной статистики не отражают истинного уровня распространенности ее в популяции [12, 145]. Кроме того, в настоящее время лишь незначительная часть клинических форм инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, подлежит эпидемиологическому наблюдению, что препятствует исследованию многолетней динамики заболеваемости и бактерионосительства пневмококков [26].

В 2005 году Российским центром по эпидемиологическому надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами (на базе ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора») в крупных городах России – Москве, Смоленске, Новосибирске, Челябинске, Астрахани, Курске Барнауле – проведено исследование по оценке заболеваемости инвазивной формой ПИ с поражением ЦНС. Полученные результаты указывали на значительный разброс показателей заболеваемости, варьирующий от 0,3 до 1,49 на 100 000 населения [64], в связи с чем вывод о недостаточности верификации данной патологии и разном уровне лабораторной диагностики на территориях РФ вновь нашел свое подтверждение [15, 30, 63].

Следует отметить, что в настоящее время существует ряд классификаций, характеризующих клиническое течение ПИ. Одна из них предложена Венгеровым Ю.Я. [163] и включает в себя здоровое носительство, локализованные формы: ринит, острый средний отит, острый синусит, генерализованные формы: острая пневмония (крупозная, очаговая), пневмококкемия (септицемия), менингит (первичный, вторичный, поздний посттравматический), эндокардит. В классификацию также входят другие (редкие) формы: перитонит, артрит.

В последние годы представлена классификация Брико Н.И. [27], согласно которой выделяются инвазивные и неинвазивные формы ПИ: менингит, пневмония с бактериемией и без нее (внебольничная пневмония), сепсис, эндокардит, артрит, пневмококковый бронхит, отит, синусит, конъюнктивит.

Следует отметить, что в Российской Федерации проводится регистрация только ВП и менингита.

Пневмококковый сепсис встречается чаще у детей первого года жизни и у пациентов старше 65 лет. Клиника данной формы характеризуется развитием синдрома полиорганной недостаточности через 48 часов от начала заболевания. Летальность составляет около 20 % у детей и до 60 % у лиц пожилого возраста [87], при этом вероятность стрептококкемии (*S. pneumoniae*) при наличии неинвазивной формы ПИ, увеличивается в 150–300 раз [11, 58, 83, 164]. Наблюдаются высокая лихорадка, озноб, недомогание, мелкоточечные геморрагические высыпания на коже в области грудной клетки. Без лечения больные погибают в течение 1–2 суток. У выживших пациентов с пневмококковым сепсисом в последующие 6 месяцев с вероятностью 8–25 % развивается повторная бактериемия со смертельным исходом в 52–84 % случаев [71, 83, 163]. Следует отметить, что по экспертным оценкам в России ежегодно пневмококковой септициемией болеет более 3,2 тыс. детей [47]

В мировом сообществе актуальность проблемы гнойных бактериальных менингитов и, в частности, менингитов, вызванных *S. pneumoniae*, связана с их повсеместным распространением и поражением всех возрастных и социальных групп в популяции, с тяжелым течением, развитием осложнений и высоким уровнем смертности [14, 23, 64, 97, 175, 297, 298]. В зарубежной литературе в этиологической структуре гнойных менингитов пневмококковый составляет от 20–25 % в Западной Европе, до 30–50 % в США и Канаде [181, 193, 216, 285, 289]. По данным активного эпидемиологического надзора, ежегодно поступающим в Центр из субъектов

Российской Федерации, в 2002–2010 годах в этиологической структуре бактериальных менингитов доля пневмококковых менингитов составила от 14 до 16 %. Наибольшую долю составляли взрослые (68–74 %), особенно в возрастной категории 45–65 лет (25–31 %) и 25–44 года (20–23 %) [55]. Заболевания у детей до 5 лет зарегистрированы в 15 % случаев от общего числа заболевших пневмококковыми менингитами. Тяжелое течение инфекции отмечалось среди старших возрастных групп, где летальность достигала 30 %, а в среднем по стране ее уровень при пневмококковых менингитах составил 18 %. Наиболее высокий риск заболевания существует для неработающих лиц, пенсионеров, рабочих и неорганизованных детей, что необходимо учитывать при проведении профилактических мероприятий. В 2011 году доля пневмококкового менингита составила уже 18 % [15], причем в Приволжском федеральном округе – 16 %, уровень заболеваемости в данном округе в 2010–2011 гг. составлял 0,13 на 100 000 населения, показатель летальности – 23,6 % при показателе в РФ 13,3 %. Следует отметить, что этиологическая расшифровка гнойных бактериальных менингитов составляет лишь 32 %, то есть ее уровень остается крайне низким в РФ [14, 16].

Патология ЦНС пневмококковой этиологии и в настоящее время имеет тяжелое течение со стабильно высокой летальностью [64]. Пневмококковый менингит регистрируется как осложнение пневмонии, синусита, отита или черепно-мозговых травм, однако в 20–40 % случаев выявить первичный очаг инфекции не удается [6, 15, 56, 71, 87, 138]. Поражение нервной системы обычно сопровождается развитием отека головного мозга, нестабильности гемодинамики, нарушения сознания, в связи с чем пациенты нуждаются в интенсивной, нередко реанимационной терапии уже с первых дней болезни [16, 76, 137, 285, 297]. Летальный исход наступает в 30–70 % случаях [31, 64, 170].

Для пневмококкового эндокардита характерно острое, агрессивное течение с быстрой деструкцией эндотелиальной ткани, разрушением

клапанов, развитием острой сердечной недостаточности и ранней смертью больного. Часто формируются абсцессы в миокарде, пороки сердца, возникают множественные артериальные эмболии из-за колонизации *S. pneumoniae*, преимущественно на аортальном клапане, где они формируют крупные вегетации. При лечении больных пневмококковым эндокардитом предпочтителен хирургический подход. В этом случае летальность составляет 32 %, что значительно меньше (63–80 %), чем у пациентов, лечившихся только антибиотиками [58, 84].

Пневмококковое поражение суставов в виде артрита встречается реже, чем указанные выше клинические формы: не чаще 4–20 % [57]. Группами риска называются дети до 2-х лет (от 1,2 до 5,5 %), лица старше 50 лет, а из указанных лиц группой повышенного риска являются пациенты с ревматической лихорадкой и протезами. Наиболее часто диагностируется септический артрит коленного сустава. *S. pneumoniae* выделяются из крови и синовиальной жидкости у трети таких пациентов, и у 40 % из них при поражении связок и костей выявляется бактериемия [58, 84, 227].

В последние годы к инвазивным формам заболевания отнесена пневмококковая пневмония с бактериемией [27]. В мире ежегодно регистрируют около 20 млн. пневмококковых пневмоний, которые осложняются сепсисом и являются причиной госпитализации 17–44 % детей и 13–34 % взрослых. При этом госпитальная летальность достигает 15–30 % [20, 73, 154, 156, 159].

По данным зарубежной литературы в Европе заболеваемость пневмониями без бактериемии разной этиологии у взрослых варьирует в широком диапазоне, причем у лиц молодого и среднего возраста она составляет от 1 до 11,6 %, а у старших возрастных групп 25–44 % [243, 245, 252, 311]. В США наблюдается 12–17 случаев ВП на 1 000 взрослого населения в год [188]. В России на основании официальной статистики (Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава) в 2006 г. среди населения зарегистрировано 591 493 случаев

заболевания ВП за год, что составило 4,14 ‰, при этом среди лиц старше 18 лет – 3,44 ‰ [73, 123]. Согласно данным Минздравсоцразвития РФ, в 2006 г. в нашей стране среди лиц в возрасте 18 лет и старше от пневмонии умерло 38 970 человек, что составило 27,3 на 100 000 населения [41], а с 2005 по 2010 гг. смертность населения РФ от пневмоний занимала первое место среди причин летальности от инфекционных болезней и варьировала от 26,4 до 32,5 на 100 000 населения [20, 73, 79, 155].

S. pneumoniae относят к числу наиболее распространенных этиологических агентов, вызывающих поражения органов дыхания, имеющих высокую вирулентность и при проникновении в нижние отделы дыхательного тракта способных приводить к развитию воспалительной реакции тканей. Именно таким агентом является пневмококк, вызывающий от 30 до 50 % ВП [12, 26, 52, 154, 158, 178, 310].

В 2006 г. постановлением Федеральной службы государственной статистики России (Пост. № 51 от 21 сентября 2006 г.) было предписано проводить учет пневмококковой пневмонии (согласно МКБ-10, входящую в рубрику J13) [112]. Сравнение показателей заболеваемости по данным официальной статистики с результатами отдельных исследований, проведенных в различных регионах России, позволило сделать вывод о том, что данные статистики не отражают истинного уровня распространенности ПИ, в результате чего с целью мониторинга и разработки противоэпидемических мероприятий Роспотребнадзором с 2011 года ВП введены в ежемесячные и ежегодные формы отраслевого и государственного статистического наблюдения [38, 116].

О широком распространении ПИ в РФ можно судить по высоким показателям заболеваемости пневмококковой пневмонией у такой иммунокомпрометированной группы населения как дети в возрасте от 0 до 2 лет, где ежегодная заболеваемость составляет 1 200 человек на 100 000 (38 960 детей) [47, 146]. Известно, что в структуре младенческой смертности заболеваемость органов дыхания находится на третьем месте (составляя

около 7 %), причем 74 % поражений приходится на пневмонии. Частота пневмококковых пневмоний у детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет составляет 490 случаев, от 1 месяца до 4 лет – 1060 случаев на 100 000 детского населения [47].

Следовательно, особое внимание среди клинических форм ПИ необходимо уделять пневмонии, а также пневмококковому менингиту, из-за высоких показателей заболеваемости данных вариантов течения, постоянного риска осложнений в виде бактериемии и частых летальных исходов [17, 22, 23, 42, 133, 155, 188, 189, 203, 308].

Кроме того, не следует забывать, что ПИ имеет и другие формы заболевания: бронхиты, поражения ЛОР-органов и конъюнктивиты.

Хронический бронхит в стадии обострения, являющийся одним из вариантов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обычно вызывается *S. pneumoniae*, *Haemophilus spp.* и *Moraxella spp.* По данным зарубежной литературы в странах Европы и Северной Америки ХОБЛ страдают от 4 до 15 % взрослого населения [168, 196, 277]. ВОЗ сообщает, что заболевание ежегодно становится причиной смерти более 2,75 миллионов человек [311]. По официальным сведениям Министерства здравоохранения и социального развития РФ в нашей стране зарегистрировано 2,4 млн. больных ХОБЛ, однако данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число может составлять около 16 млн. человек [140, 141, 157]. Примерно 60 % пациентов с ХОБЛ, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), требуют проведения искусственной вентиляции легких. Летальность, вследствие развития дыхательной недостаточности, колеблется в пределах от 10 до 30 % [33, 86, 134, 141, 157, 166, 283].

Пневмококковые поражения ЛОР-органов, а также глаз, встречаются у лиц различных возрастных групп, однако официально регистрируются только у детей. Критерии их диагностики не отличаются от таковых в общей популяции.

На основе данных, полученных в Великобритании, при их экстраполяции на население европейских стран предположительно 23 % всех отитов вызваны *S. pneumoniae* [212, 250]. В РФ пневмококковые отиты ежегодно составляют 22 000 на 100 000 детей первых двух лет жизни [148], а в возрасте до 5-ти лет, по экспертным оценкам, болеет свыше 713 000 детей [10, 47]. Патология уха, вызванная *S. pneumoniae*, сопровождается не только высокой частотой развития гнойных осложнений, которые включают мастоидит, петрозит, лабиринтит, субдуральную эмпиему, но и развитием гидроцефалии, тромбоза латерального синуса, параличом лицевого нерва, тимпаносклерозом, нарушением слуха [56, 90, 148].

Поражение слизистых оболочек носа *S. pneumoniae* по данным зарубежных источников составляет от 40 до 60 % всей бактериальной патологии, причем в патологический процесс вовлекается более одной околоносовой пазухи [253, 264].

Пневмококковый конъюнктивит возникает при аутоинфицировании соединительнотканной оболочки внутренней поверхности век и переднего отдела глаз у ослабленных больных, у пациентов с ВП или при передаче возбудителя от других лиц. Принято считать, что данный патоген возможно выделить у каждого третьего пациента с бактериальным конъюнктивитом [12, 56, 145, 163, 253].

К редким клиническим формам относят пневмококковый перитонит, артрит, аднексит, течение которых, по данным литературы, не имеет специфических отличий от заболеваний другой этиологий [163].

ПИ является повсеместно распространенным антропонозом, так как *S. pneumoniae* передается воздушно-капельным путем, вследствие чего в мире данной инфекции подвержены любые возрастные и социальные группы населения [11, 40, 146, 163, 170], однако к группам риска относят недоношенных детей, детей в возрасте до 5 лет и взрослых старше 65 лет, военнослужащих, ВИЧ – позитивных пациентов, а также лиц, страдающих хроническими болезнями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, с

поражением паренхиматозных органов, эндокринными заболеваниями, иммунодефицитами, больных с травмами черепа и позвоночника [40, 294].

Вместе с тем следует отметить, что до настоящего времени у ВИЧ-позитивных лиц не проводится регистрации пневмоний и гнойных менингитов, вызванных *S. pneumoniae*, отсутствует описание их клинических симптомокомплексов, что затрудняет раннюю дифференциальную диагностику и своевременное назначение адекватной терапии. В настоящее время не выявлена частота носительства патогена в указанной группе населения, а также длительность формирующейся специфической защиты организма после вакцинации.

Известно, что работники здравоохранения также представляют популяцию, находящуюся под воздействием множества агрессивных факторов больничной среды, в связи с чем заболеваемость различными инфекциями у них превышает аналогичный показатель среди взрослого населения более чем в 7 раз [1, 19, 53, 65, 143, 144, 151]. Однако как группа риска по ПИ они не упоминаются. До настоящего времени отсутствуют данные о распространенности этой инфекции среди разных специальностей медицинских работников, об особенностях клинических проявлений ПИ и распространенности бактерионосительства в этой профессии, не нормирована их вакцинопрофилактика.

С учетом химической структуры и антигенного строения полисахаридной капсулы у *S. pneumoniae* выделяют 93 серотипа, от которых в большинстве случаев зависит тяжесть течения инфекции. Указанные серотипы имеют генетические различия и подразделяются на изолированные субпопуляции [12, 163, 256]. При изучении серотипового состава патогена в различных странах было установлено, что 80 % инвазивных форм ПИ связано с 20 серотипами возбудителя, а 70–75 % – с 13 серотипами [82, 275].

По данным литературы, пневмококки являются микроорганизмами, обладающими природной хромосомной трансформабельностью [25, 60, 82, 131, 135, 147, 222, 230]. У *S. pneumoniae* определено 49 предсказанных генов

компетентности, которые сгруппированы в 30 вероятных оперонов. Исследователи предполагают, что благодаря природной способности генома возбудителя к хромосомной трансформабельности он «разбавлен» ДНК чужеродного происхождения. Доказательством данного предположения служат обнаруженные 40 открытых рамок считывания, имеющиеся у грамотрицательных бактерий и отсутствующие у грамположительной флоры. Отечественные и зарубежные авторы, указывая на эту особенность, связывают ее с тесным контактом пневмококка с грамотрицательными патогенами, циркулирующими в респираторном тракте у человека [61, 82, 89, 131, 227, 270]. Также доказано, что у *S. pneumoniae* имеется фазовая изменчивость поверхностных структур. В основе одного из таких изменений лежит обратимое высокочастотное включение либо исключение почти 400 генов, из которых 25 кодируют факторы вирулентности [131, 163, 256]. В отличие от других патогенных микроорганизмов большинство генов пневмококков, содержащих повторяющиеся последовательности нуклеотидов, не имеют сдвига считывания рамки, что свидетельствует о наличии у них общего механизма репарации, который не выявлен у многих иных видов бактерий [163]. Все вышеперечисленные аргументы указывают на то, что благодаря своей изменчивости *S. pneumoniae* обладает устойчивостью к химиопрепаратам. Выявлено, что у каждого серотипа имеется генетическая гетерогенность, а устойчивые к β -лактамам штаммы, включенные в определенные клоны (клоновые группы, клоновые линии), способны формировать резистентность и к другим группам антибиотиков (эритромицину, хлорамфениколу, триметоприм/сульфаметоксазолу и тетрациклину) [59, 62, 218]. Поэтому в последние годы часто публикуются работы об увеличении устойчивости данного микроорганизма к антимикробным средствам, вследствие чего выбор лекарственных препаратов для эмпирической терапии осложнен [62, 131, 134, 135, 147, 185].

Среди существующих 93 серотипов *S. pneumoniae* устойчивость к антибиотикам сформирована не у всех патогенов. Например, наиболее часто

ее определяют у штаммов серотипов 6, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, а разновидности серотипов более низких порядковых номеров – 1, 3, 4, 5, обычно чувствительны к β -лактамам и к другим группам химиопрепаратов. Выделение резистентных к антибиотикам штаммов возбудителя при разных клинических формах инфекции неодинаково. Наибольшую опасность представляют серотипы, вызывающие инвазивные формы ПИ, подчас угрожающие жизни [82, 147]. Группами риска по выделению устойчивых *S. pneumoniae* являются дети младшего возраста, пожилые люди, а также пациенты с несовершенным иммунитетом и иммунонедостаточными состояниями [12, 74, 78, 85, 91, 100, 101, 108, 126, 272]. Следует отметить, что отечественные исследования подтверждаются работами зарубежных авторов, которые указывают, что при определении чувствительности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам носителями высокоустойчивых штаммов к макролидам и пенициллину (серотипы 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F), обычно являются дети, вследствие чего их рекомендуют лечить препаратами группы фторхинолонов [11, 121, 185].

Таким образом, для оптимизации эмпирической терапии ПИ требуются регулярные региональные и локальные данные об антибиотико-резистентности возбудителя, которые могут быть получены путем постоянного мониторинга устойчивости клинических штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в различных регионах России [25, 26, 50, 62, 82, 126, 131, 185].

В отечественной литературе авторы, изучающие свойства данного патогена, подчеркивают, что работа по выявлению резистентности этого микроорганизма – процесс, требующий значимого количества времени и средств, так как «привередливый» возбудитель нуждается в подборе питательных сред и реагентов [59, 131, 133]. В связи с этим рациональным подходом является проведение проспективных многоцентровых микробиологических исследований с централизованным определением чувствительности выделенных микроорганизмов в референтной

лаборатории. Для обеспечения возможности сравнения получаемых данных с результатами международных исследований особенно важным является использование общепринятых рекомендаций в интерпретации результатов и, в частности, применение метода микроразведения в бульоне, а также критериев Института клинических и лабораторных стандартов (Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (Clinical and Laboratory Standards Institute / National Committee for Clinical Laboratory Standards – CLSI/NCCLS).

С учетом вышеуказанных особенностей в период с 1999 по 2009 гг. на территории России осуществлялось изучение устойчивости *S. pneumoniae* к химиопрепаратам, определялась ее динамика на протяжении ряда лет, а также изучались резистентные фенотипы возбудителя (ПеГАС-I, ПеГАС-II, ПеГАС-III) [59]. В данной работе было отражено, что количество устойчивых (резистентных) микроорганизмов, полученных из нестерильных локусов, к пенициллинам (МПК > 0,06 мг/л) составило 11 %, макролидам – 7 %, тетрациклинам – 25 %, ко-тримоксазолу – 39 %. Полирезистентностью (устойчивостью к 3 и более классам химиопрепаратов) обладали 14,5 % штаммов патогена, причем значительная их часть (более 90 %) была выявлена в мокроте. Указанное исследование поднимает вопрос о трудностях терапии пациентов с ПИ, так как полирезистентные штаммы *S. pneumoniae* увеличивают длительность госпитализации и требуют применения дорогих альтернативных антимикробных средств [62, 134, 230, 292].

Известно, что при исследовании устойчивости пневмококка к антибиотикам на разных географических территориях спектр его чувствительности к химиопрепаратам будет меняться. Охват территорий в указанном выше исследовании не был тотальным, в нем участвовали не все регионы РФ, вследствие чего существует необходимость постоянного расширения территорий, принявших участие в работах по определению резистентности возбудителя.

Кроме того, в настоящее время в отечественной литературе отсутствует информация о резистентности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам у таких иммунодефицитных групп населения как ВИЧ-инфицированные лица и медицинские работники, причем последние путем ненормированного самолечения химиопрепаратов регулярно применяют самолечение [66].

Следующей важной задачей для каждого региона РФ является определение доминирующих серотипов патогена для осуществления специфической профилактики инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, так как отечественный рынок медицинских иммунобиологических препаратов представлен большим количеством пневмококковых зарубежных вакцин с широким спектром серотипов возбудителя [28, 40, 280, 281]. В отечественной литературе имеются лишь разрозненные данные в отношении серотипов наиболее часто вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекции [82, 131]. Например, Российским центром по эпидемиологическому надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами проведены исследования по изучению серотипового пейзажа клинических штаммов возбудителя, полученных из ликвора и/или крови больных менингитами в Москве [63]. Результаты работы показали преобладающее значение 3, 6, 19 и 23 серотипов, а также появление нового ведущего серотипа 7F. Следует отметить, что треть из выявленных патогенов относилась к серотипам, ассоциированным с антибиотикоустойчивостью (7F, 19F, 23F, 6B).

В настоящее время большое внимание уделяется работе с такой иммунокомпрометированной группой как дети. В 2001–2003 гг. в НИИ детских инфекций ФМБА (Санкт-Петербург) было проведено исследование по определению доли *S. pneumoniae* в поражении ЦНС у госпитализированных детей первых пяти лет жизни и выявлению серотипов, вызывавших инвазивную форму ПИ. Результаты показали, что доля пневмококковых менингитов составила 20 %, а серотипами, вызвавшими заболевания, явились 1, 8, 19A и 19F [131].

В ряде работ отечественных авторов указывается, что среди циркулирующих у носителей серотипов пневмококка, доминируют 6А/В (25 %), 19F (21 %), 23F (12 %) и 15В / С (7 %) [40, 145]. При этом пневмококки 6, 19 и 23 серогрупп (серотипы 23F, 19F, 19А, 6В) часто характеризовались повышенной устойчивостью к пенициллину и другим антибактериальным препаратам, а также обладали полирезистентными свойствами, обусловленными генетическими мутациями циркулирующих штаммов [40, 61, 147].

Таким образом, вопросы широты распространения и серотипного пейзажа *S. pneumoniae* необходимо изучать на всех территориях РФ, причем не только у пациентов с инвазивными и неинвазивными формами инфекции, но и у бактерионосителей. Особенно важны данные исследования у групп риска, таких как ВИЧ-позитивные пациенты и медицинские работники, для применения соответствующих пневмококковых вакцин, имеющих различный серотипный состав и зарегистрированных в установленном порядке в России, а также для назначения своевременной и адекватной антибактериальной терапии.

1.2. Клинико – эпидемиологические особенности пневмококковой инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов

В настоящее время в Российской Федерации показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией сохраняются на высоком уровне, с тенденцией к росту, увеличивается смертность, наблюдается переход эпидемии из концентрированной стадии (уязвимые группы) в генерализованную, в связи с чем, можно сделать вывод об ухудшении эпидемической ситуации по данной инфекции. Пермский край является территорией риска по распространенности данной нозологии. Он входит в десятку лидеров по показателю заболеваемости, который по итогам 2015 года составил 123,6 на 100 000 населения, в 1,9 раза превысив аналогичный показатель по России – 63,6 на 100 000. Следует отметить, что в сравнении с

2014 г. темп прироста в Пермском крае увеличился до 18,0 %. ВИЧ-позитивные пациенты рассматриваются сегодня, как группа риска по ПИ. По данным зарубежных авторов заболеваемость среди них составляет 5,5 на 100 человек против 0,9 на 100 у пациентов без ВИЧ-инфекции [13, 226], в РФ такие исследования не проводились.

Крупное проспективное клиническое исследование поражения легочной ткани у ВИЧ-инфицированных было проведено за рубежом в 1992–1995 гг. (до появления ВААРТ). При наблюдении за ВИЧ-позитивными больными авторы выявили 521 случай легочных инфекций: у 45 % имела место пневмоцистная пневмония, у 42 % – бактериальная пневмония, у 5 % – туберкулез, у 4 % – ЦМВИ, у 2 % – легочный аспергиллез, у 1 % – криптококкоз [306]. Риск развития бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов был выше в 7,8 раза по сравнению с риском для населения в целом [306]. В более поздний период с 1999 по 2007 гг. осуществлялось когортное исследование старения ВИЧ-инфицированных ветеранов армии США [184], в котором установлено, что частота бактериальной пневмонии в группе ВИЧ-инфицированных ветеранов была в 5 раз выше, чем в группе ВИЧ-негативных лиц. Бактериальную пневмонию чаще всего вызывал *S. pneumoniae*, реже – *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) [165, 184, 191, 279]. По данным зарубежной литературы у ВИЧ-позитивных пациентов показатель заболеваемости бактериальными пневмониями на 1 000 человек составляет 28,0 против 5,8 у ВИЧ-негативных лиц [13, 184].

В Российской Федерации к настоящему времени отсутствует регистрация пневмококковых пневмоний у больных ВИЧ-инфекцией, имеется лишь раздел «B20.1 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций», в котором проводится общий учет бактериальных поражений дыхательной системы.

Как известно, особенностью эпидемии ВИЧ-инфекции в России в современных условиях является быстрое увеличение числа тяжелых больных

на поздних стадиях заболевания, где ведущее место при поражении дыхательного тракта нетуберкулезной этиологии отводится пневмониям, вызванным *S. pneumoniae*. У пациентов с отягощенным преморбидным фоном летальность увеличивается до 30–50 % [109]. Кроме того, отечественные авторы указывают на то, что структура легочной патологии у больных ВИЧ-инфекцией в основном представлена бактериальными пневмониями, бронхитами (41,5 %) и туберкулезом (24,1 %), отмечая снижение частоты пневмоцистных пневмоний с 13 до 6,9 % [3, 18].

В Пермском крае в структуре причин смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов в 2013 году оставались ведущими: туберкулез (32,7 %), заболевания органов дыхания (12,0 %), болезни печени (8,7 %) [48]. Таким образом, учитывая тот факт, что основной причиной госпитализации и летальных исходов у ВИЧ-позитивных лиц является поражение органов дыхания, в основном обусловленное туберкулезом и бактериальными пневмониями, актуальной проблемой для изучения является поражение респираторного тракта, вызванное *S. pneumoniae*, так как по данным литературы в популяции до 50 % ВП приходится именно на эту нозологию [159].

В связи с тем, что характерные для ВИЧ суперинфекции вызываются возбудителями разной степени патогенности, прослеживается определенная зависимость их развития от степени иммунодефицита [74, 78]. Благодаря проведенным за рубежом научным работам принято считать, что только у трети ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением легочной ткани бактериальной этиологии количество CD_4 - Т - лимфоцитов превышает 200 мкл^{-1} , в остальных 70 % случаев оно должно быть меньше данного числа [13]. В нашей стране результаты исследований указывают на развитие бактериальных пневмоний при любых стадиях заболевания [3].

По данным зарубежной литературы частота ВП и пневмококкового сепсиса коррелирует с показателями CD_4 -Т-лимфоцитов [241]. У четверти этих наблюдаемых пациентов (от 8 до 25 %) в последующем развивается

повторная бактериемия, вызванная новыми штаммами *S. pneumoniae*. Факторами риска для развития ПИ в данной группе пациентов авторы называют курение, злоупотребление психоактивными веществами [239].

Известно, что после формирования зон роста на слизистых оболочках верхних дыхательных путей *S. pneumoniae* может проникнуть в подслизистое пространство и после гематогенной диссеминации вызвать патологический процесс в легких, носовых пазухах, ушах, а в ряде случаев привести к более серьезной патологии – поражению ЦНС и полиорганной недостаточности [163].

Вследствие вышесказанного, менингит, вызванный *S. pneumoniae*, занимает одно из ведущих мест в структуре ПИ. Он характеризуется спорадической заболеваемостью, без эпидемического распространения, часто поражает лиц с ослабленными факторами иммунной защиты, возможно на фоне уже текущей инвазивной ПИ [15, 23, 173, 175]. Пневмококковый, менингококковый и гемофильный менингиты составляют в сумме более 90 % всех бактериальных поражений ЦНС [64, 297, 299].

Отмеченная патология ЦНС при ВИЧ-инфекции обусловлена различными факторами: непосредственным действием вируса иммунодефицита, аутоиммунными реакциями, суперинфекциями и опухолевыми процессами с локализацией в нервной ткани, сосудистыми изменениями, психогенными факторами и токсико-аллергическим эффектом лекарственных препаратов [13, 109, 152, 260]. Нарушения со стороны нервной системы прослеживаются уже в стадии острой сероконверсии, когда на фоне «отсутствия болезней» остро возникает асептический менингит или энцефалит с развитием менингеального синдрома. Изменения СМЖ включают мононуклеарный плеоцитоз и незначительное повышение белка [13]. На более поздних стадиях заболевания в большинстве случаев невропатология обусловлена присоединившейся суперинфекцией. При указанных состояниях поражение ЦНС характеризуется вовлечением в процесс ткани головного или спинного мозга, оболочек мозга, возможна патология периферических

нервов и корешков, при количестве CD₄-Т-лимфоцитов меньшем, чем 50мкл⁻¹ [260].

Упоминание о гнойном менингите, вызванном *S. pneumoniae*, у ВИЧ-позитивных лиц в отечественных литературных источниках отсутствует, нет данных о показателях CD₄-Т-лимфоцитов, не описаны клинические симптомокомплексы, что затрудняет раннюю, дифференциальную диагностику, своевременное назначение адекватной терапии и требует дополнительных исследований этой формы инфекции.

Также отечественные исследователи отмечают ежегодное увеличение показателя заболеваемости ПИ, вызванной антибиотикорезистентными штаммами бактерий в популяции [10, 26, 40, 47, 57, 93, 135, 141, 142, 147], однако в такой группе риска как пациенты с ВИЧ-инфекцией этот вопрос не рассматривался.

Опубликованы данные зарубежных исследований, проведенных в 2006–2007 гг., где из 537 пневмококковых штаммов, полученных от ВИЧ-позитивных взрослых пациентов 43 (8 %) оказались устойчивыми к пенициллину (МПК \geq 4 мкг/мл) [183], что значительно больше, чем при исследованиях 1998–1999 гг., когда устойчивых к пенициллину штаммов было 5,5 % из 546 (различия достоверны при $p = 0,06$). При рассмотрении чувствительности различных серотипов *S. pneumoniae* к пенициллину доминировал по устойчивости 19А серотип: его резистентность составила с 1999 до 2007 г. 23,1 % ($p = 0,004$). Также были выявлены штаммы, нечувствительные к эритромицину, в 26,8 % ($p < 0,01$), к триметоприму/сульфаметоксазолу – в 24,7 % [183].

Следует отметить, что формирование роста устойчивости к химиопрепаратам в данной группе риска может привести к трудностям в лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией.

1.3. Медицинские работники как группа риска по инфекционной заболеваемости

В настоящее время известно, что иммунная система человека чутко реагирует на переутомление, физические и психические травмы, стрессы, голодание, авитаминозы, инфекционные заболевания, и в результате указанных причин возникают ее расстройства, приводящие к приобретенной вторичной иммунной недостаточности и повышенной восприимчивости к различным патологическим агентам, в том числе и инфекционным [74].

В связи с этим к группе риска по образу жизнедеятельности относят пациентов, которые проживают или работают в экологически неблагоприятных условиях и подвергаются постоянному воздействию физических, психоэмоциональных, химических факторов, то есть лиц определенных профессий: летчиков, подводников, а также работников здравоохранения [66, 74, 78].

В клинической практике регулярно возникают вопросы о тактике ведения таких пациентов, так как состояние их иммунной системы не связано с генетическими дефектами, а развивается в процессе их профессиональной деятельности [75, 78, 149]. Данные нарушения функции иммунной системы приводят к снижению защиты макроорганизма от внешней и внутренней агрессии и прежде всего – к снижению защиты от инфекционных агентов [149].

Изучение состояния здоровья медицинских работников в нашей стране осуществляется с прошлого века, когда в 1922 г. постановлением правительства при профсоюзе «Медсантруд» было организовано научно-консультативное бюро по изучению вредностей медицинского труда [65]. Уже тогда была установлена зависимость показателей заболеваемости служащих в здравоохранении лиц от характера и выраженности профессиональных вредностей. Так, в частности, С.М. Богословский (1925) отмечал, что случаи инфицирования бактерией Коха среди медицинского персонала противотуберкулезных учреждений в 5–10 раз выше

заболеваемости их коллег других специальностей [24]. У работников здравоохранения подчеркивалась высокая частота развития инфекционных болезней, а из-за постоянных нервно-физических перегрузок частое поражение сердечно-сосудистой и нервной систем (А.М. Ефмана, 1928) [44]. В 1957 г. появился ряд работ, где отмечался факт более частого (в два раза) заболевания инфекционными гепатитами у врачей, чем у других работников умственного труда (С. Frieberger). Отечественные ученые А.Г. Саркисов, Я. Брагинский, Д.Н. Жбанков, сравнивая заболеваемость у медицинских работников и железнодорожников, показали, что у первых она выше по гриппу на 47 %, по ангине на 95 %, по болезням сердца почти в 5 раз, по гипертонической болезни в 6 раз [9, 19]. Благодаря проведенным исследованиям, вполне обоснованными являются сведения, указывающие на то, что медицинская профессия одна из самых опасных для здоровья и жизни из всех «интеллигентных» профессий [65].

Таким образом, в XXI веке среди тысяч существующих профессий особое место должно отводиться медицинским работникам, деятельность которых сопряжена с постоянной ответственностью перед пациентами, значительной интеллектуальной нагрузкой, а в отдельных случаях с большими физическими нагрузками и выносливостью [5, 24, 29, 44, 65]. К данной профессии предъявляются повышенные требования, включающие объем оперативной и долговременной памяти, внимание, высокую трудоспособность в экстремальных условиях [9]. Известно, что результат деятельности медиков – здоровье пациентов – во многом определяется условиями труда и состоянием здоровья сотрудников. В то же время, служащие в медицине лица представляют популяцию, находящуюся под воздействием множества агрессивных факторов больничной среды (контакт с инфекционными больными, ионизирующим излучением, химическими веществами, антибактериальными и другими лекарственными препаратами) [4, 29, 39, 49, 118, 127, 136, 139, 291, 302]. Как следствие, заболеваемость

инфекционными болезнями в этой профессиональной группе превышает аналогичный показатель среди взрослого населения более чем в 7 раз [151].

На основании результатов медицинской статистики российского здравоохранения следует отметить, что заболеваемость медработников различных специальностей неуклонно увеличивается: с начала 90-х годов число ежегодно зарегистрированных случаев выросло в 3,2 раза (с 132 до 434), а показатель заболеваемости на 10 000 работников здравоохранения в 1999 г. составлял 1,74, практически соответствуя среднеотраслевому показателю на 10 000 работников – 1,77 [54].

Все вышесказанное подтверждает тот факт, что иммунная система медицинских работников, находящаяся под постоянным воздействием загрязненного воздуха рабочих помещений аэрозолями лекарственных веществ, дезинфицирующих и наркотических средств, психоэмоциональных стрессов и физической перегрузки, истощается и при контакте с патогенной и условно-патогенной микрофлорой дает «сбой», приводящий к развитию инфекционного заболевания [143]. Вследствие этого, отечественные исследователи обоснованно относят медицинских работников к группам риска по нозологиям, вызванным инфекционными агентами, и предлагают изучать состояние иммунного статуса каждого работника здравоохранения и осуществлять мониторинг его параметров в течение всего периода профессиональной деятельности для профилактики инфекционной заболеваемости [29, 39, 143, 151].

Необходимо отметить, что имеющиеся у работников здравоохранения нарушения функций иммунной системы тесно связаны с возникающими у них профессиональными заболеваниями, которые порой протекают нетипично или с тяжелыми клиническими проявлениями [39, 94, 127, 130].

Учитывая все изложенное, 30 декабря 1999 г. Минздрав РФ издал приказ № 459 «О мерах по совершенствованию охраны труда в организациях здравоохранения», а 26 февраля 2001 г. – Информационное письмо Федерального центра Госсанэпиднадзора РФ «О состоянии профессиональной

заболеваемости у работников здравоохранения» [54]. В указанных документах обращается внимание главных врачей и руководителей медицинских учреждений на угрожающую тенденцию к росту числа профессиональных заболеваний медработников за последнее десятилетие. Предложен перечень необходимых профилактических мер по улучшению состояния здоровья медиков с обязательным проведением медицинских осмотров: предварительных – при поступлении на работу и периодических – с учетом специфики условий труда отделений. Однако практика показывает, что на сегодняшний день исполнение перечисленных мер в подавляющем большинстве медучреждений не осуществляется, также как и проведение профосмотров, регламентированных Приказом МЗ и МП РФ № 90 от 14.03.1996 [114].

Среди большого числа специалистов в отрасли особое место необходимо уделять работникам инфекционных стационаров, так как заболевания, возникающие от действия биологических факторов у них особенно актуальны, но регистрируются не в полном объеме [66]. К этой группе относятся инфекционные и паразитарные заболевания, однородные с инфекцией, с которой работники контактируют во время службы: острые и хронические инфекции дыхательных путей, туберкулез. При контакте с инфекционными больными или инфицированными материалами, грибами-продуцентами, антибиотиками развиваются дисбактериоз, кандидомикоз кожи и слизистых оболочек, висцеральный кандидоз. С указанными факторами сталкиваются не только врачи, средний и младший медицинский персонал, но и работники лабораторий (бактериологических и серологических), функционирующих в данных стационарах.

Следует отметить, что если исследования, связанные с профессиональными заболеваниями, возникающими при парентеральном инфицировании работников здравоохранения, регистрируются достаточно часто, то информацию о поражении респираторного тракта, возникающего из-за нарушения функционирования иммунной системы при контакте с различными патогенами, циркулирующими в окружающей среде и

инфицирующими служащих воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями, мы практически не встретили.

В отечественной литературе имеется ряд исследований о высокой заболеваемости медицинских работников болезнями, передающимися при аэрогенном механизме заражения, например, о гриппе, а так же кори, дифтерии, паротите, однако данные нозологии относят к профессиональным заболеваниям, а заболеваемость ПИ не рассматривается как инфекция, возникающая у данной группы служащих.

Известным фактом является утверждение о том, что носительство любого патогена ослабляет иммунитет, и на фоне сниженных защитных свойств организма легко присоединяются любые возбудители инфекции [74, 78]. В РФ имеются отдельные научные исследования, диагностирующие уровень носительства различных вирусов у медицинского персонала среднего и младшего звеньев. Так, еще в 1999 г. в ГКБ № 57 г. Москвы определялось наличие вирусов на слизистых оболочках носоглотки у работников здравоохранения. При этом инфицирование вирусами гриппа А и В выявлено в 33 % случаев, Коксаки – в 67 %, парагриппа – в 67 %, простого герпеса – в 100 %, кори – в 67 %, краснухи – в 33 %, аденовирусами – в 50 %, энтеровирусами – в 17 % случаев. Следует отметить, что у 86 % обследованных обнаружено одновременное носительство более 3 видов патогенов [29].

Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют данные о заболеваемости и носительстве такого возбудителя как *S. pneumoniae* у медицинских работников. Нет результатов исследований о широте циркуляции возбудителя среди данной группы населения (уровень носительства), не выявлен типовой состав пневмококков, не изучены особенности клинических проявлений инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, и результаты определения чувствительности к антибиотикам у данного возбудителя.

1.4. Лабораторная диагностика пневмококковой инфекции

Верифицирование диагноза ПИ осуществляется после бактериологического исследования биологического субстрата, соответствующего клиническим проявлениям заболевания. Так, при рините исследуется отделяемое носовых ходов (мазок), при отите и синусите – гнойный экссудат, при пневмонии – мокрота, при менингите – СМЖ, при генерализации инфекции проводится посев крови [43, 128, 163, 288]. Таким образом, согласно данным литературы, диагностика инвазивных и неинвазивных форм ПИ основана на выделении патогенного возбудителя. Для улучшения диагностики при наиболее частой инвазивной форме – гнойном менингите, рекомендуется дополнительно осуществлять бактериоскопию СМЖ, реакцию латекс-агглютинации и полимеразную цепную реакцию [163].

Реакцию латекс-агглютинации используют для обнаружения пневмококковых антигенов в ликворе или крови [266, 307]. К преимуществам метода относят скорость и простоту исполнения, к недостаткам – высокую стоимость, невозможность определения антигена в моче, сравнительно низкую специфичность. Существуют технологические разработки по выявлению пневмококковых антигенов с использованием метода встречного иммуноэлектрофореза, иммунофлюоресцентного и иммуноферментного анализа [252]. Их стоимость, трудоемкость и сравнительно низкая чувствительность и специфичность являются основными ограничениями к широкому использованию.

Этиологическая расшифровка ВП, вызванных *S. pneumoniae*, в настоящее время в стационарах и поликлиниках осуществляется при исследовании мокроты бактериологическим методом, позволяющим выделить живую культуру возбудителя, определить чувствительность к антимикробным препаратам и провести внутривидовое типирование штаммов. Однако этот метод имеет ряд недостатков: значительную продолжительность микробиологических исследований (результат

определяется спустя 48–72 часа с момента получения материала) и трудность идентификации патогенного микроорганизма при отсутствии продуктивного кашля. Результативность бактериологического метода ограничивается также широким распространением среди населения практики применения антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью. В результате указанных причин этиологическая расшифровка отсутствует у 50–70 % больных с поражением легочной ткани [32, 104, 148, 154, 156, 158].

При микробиологической идентификации чистой культуры *S. pneumoniae* известным препятствием служит его высокая требовательность к питательным средам, так как пневмококк является «привередливым» микроорганизмом, требующим для роста на искусственных питательных средах высокого содержания аминного азота и нативного белка животного происхождения [43, 257]. Для его культивирования также необходимо наличие в среде дефибринированной крови барана, лошади, крупного рогатого скота или человека, так как цитратная кровь непригодна для исследования. Инкубация возбудителя осуществляется в атмосфере с повышенным содержанием CO₂, для чего применяется CO₂-термостат. Указанные особенности приводят к дополнительным финансовым затратам, которыми не всегда располагают медицинские организации.

Для оценки эпидемической ситуации весьма актуальным в настоящее время является проведение мониторинга циркулирующих штаммов пневмококка на определенных территориях [128]. Различия в строении и составе капсулы *S. pneumoniae* обусловлены генетическими отличиями возбудителя разных серогрупп/серотипов по локусу *cps*, что позволило разработать ряд методик для определения серотипа возбудителя с помощью ПЦР. Основными преимуществами этих методик являются сравнительно низкая стоимость проведения анализа и высокая производительность. Мониторинг доминирующих популяций *S. pneumoniae* так же необходим для оценки эффективности вакцинопрофилактики. Метод ПЦР-детекции локусов, участвующих в биосинтезе капсульных полисахаридов, может быть

применен и для диагностики пневмококковых инфекций без высева возбудителя, что увеличивает эффективность и информативность комплексного обследования пациентов [88, 294].

Для верификации пневмококковых пневмоний также нередко используется ПЦР. При этом такие характеристики, как высокая чувствительность, возможность проведения анализа после начала антибактериальной химиотерапии, быстрота выполнения, определяют преимущества этого метода в сравнении с другими. Но мнения о целесообразности использования ПЦР для диагностики ПИ весьма противоречивы, место ее в диагностике ВП окончательно не определено, так как доступные тест-системы нуждаются в валидации [158].

Ряд отечественных исследователей отмечает более высокую частоту обнаружения ДНК *S. pneumoniae* в патологическом материале, полученном от больных ВП, при применении ПЦР в отличие от микробиологического исследования [82, 88, 98]. В мокроте с помощью ПЦР ДНК *S. pneumoniae* обнаруживается в 79 %, а при использовании микробиологического исследования – лишь в 25 % случаев, в крови частота обнаружения *S. pneumoniae* данными методами составляет 25 и 0 % соответственно [7]. За рубежом ПЦР-диагностика на наличие пневмо- и аутолизинов возбудителя применяется ограниченно. На примере обследования 149 взрослых пациентов с ВП было выявлено, что чувствительность ее не превышает 82 % (по аутолизину) и 89 % (по пневмолизину), а специфичность является минимальной – 38 и 27 % соответственно [179, 229].

В свете вышеизложенного, поиск метода для своевременной и качественной лабораторной диагностики пневмококковой пневмонии является актуальной эпидемиологической и микробиологической задачей, так как «золотой» диагностический стандарт идентификации *S. pneumoniae* – бактериологический метод, имеет сравнительно невысокие скорость получения результатов и чувствительность [156, 158].

Создавшаяся ситуация привела к попыткам разработки новых диагностических подходов, включая модификацию существующих серологических тестов и современные молекулярно-биологические способы детекции возбудителя. Однако методы по определению пневмококковых антигенов с помощью реакций встречного иммуноэлектрофореза, иммунофлюоресцентного и иммуноферментного анализов не нашли широкого применения в силу высокой стоимости, трудоемкости и относительно недостаточных параметров чувствительности и специфичности [58, 156].

В последние годы все большую популярность приобретает иммунохроматографический экспресс-тест для выявления пневмококкового клеточного полисахарида (С-полисахарида) в моче [192]. Подобные способы быстрой лабораторной диагностики инфекций используются для обнаружения *Helicobacter pylori* в кале и *Legionella pneumophilla* в моче, а также широко применяются для верификации таких распространённых инфекций как туберкулёз, сифилис, гонорея, хламидиоз [284, 286]. С помощью иммунохроматографического метода (ИХМ) определяют большой спектр наркотических веществ в наркологии, осуществляют диагностику в кардиологии, в гинекологии и акушерстве [309]. Вместе с тем исследования по использованию иммунохроматографического экспресс-теста в отечественном здравоохранении для выявления пневмококковых пневмоний весьма малочисленны [21]. По данным зарубежных авторов время выполнения исследования составляет 15 минут, чувствительность составляет 50–80 %, специфичность – 90 % [180, 197, 210, 288]. Ряд международных сообществ рекомендует этот метод в качестве дополнительного способа диагностики пневмококковых пневмоний, прежде всего у пациентов с тяжёлым течением заболевания [237, 284]. Рядом исследователей данный тест был адаптирован с целью обнаружения пневмококка в носоглотке [192]. Чувствительность его составила 92,2 %, специфичность – 95,5 %, но возможность ложноположительных реакций с *S. mitis* может нивелировать

результат. В Российской Федерации популяционные исследования с применением иммунохроматографического теста для выявления клеточного полисахарида (С-полисахарида) в моче к *S. pneumoniae* не проводились [21].

Таким образом, из имеющихся в настоящее время новых неинвазивных методов лабораторной диагностики ПИ иммунохроматографический тест считают наиболее перспективным, требующим внедрения в практическое здравоохранение РФ. Однако, вследствие выраженных специфических особенностей эпидемиологии, клинического течения и терапии пневмококковой пневмонии, не теряет актуальность использование классического бактериологического метода с выделением чистой культуры пневмококка и оценкой ее чувствительности к антибиотикам. Поиск новых методов диагностики подчас связан с необходимостью быстрого получения результата для своевременной терапии больных с тяжелыми формами ВП в силу высокого уровня их летальности.

1.5. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции

1.5.1. Иммунобиологические препараты, разработанные для борьбы с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*

Специфическая иммунопрофилактика инфекционных заболеваний является одним из наиболее действенных способов, которыми располагает современная медицина для борьбы с различными нозологиями. Организованная вакцинация населения против целого ряда инфекций привела к исчезновению заболеваемости натуральной оспой и полиомиелитом в России [91]. Результатом иммунизации населения явилась возможность значительно снизить заболеваемость дифтерией, корью, коклюшем, столбняком.

В настоящее время вакцинация признана основным методом борьбы с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae* [27, 36, 37, 40, 72, 80, 81, 265, 271, 273, 282, 296, 313]. Уже с первого десятилетия прошлого века зарегистрированы

попытки создания вакцин для снижения заболеваемости и смертности от ПИ. Так, в 1911г. была разработана цельноклеточная пневмококковая вакцина для иммунизации золотоискателей в Южной Африке [312], по результатам применения которой выявлено некоторое снижение заболеваемости и смертности от пневмоний у привитых в сравнении с не привитыми разработчиками золота. Впоследствии, после детального описания строения *S. pneumoniae*, в 1927г. была создана вакцина, содержащая антигены полисахаридной капсулы пневмококка, и проведены ее исследования на животных в эксперименте. Полученные результаты указывали на повышение иммунитета в отношении данного заболевания [287]. Знания о том, что капсульный полисахарид является основным антигеном, к которому вырабатываются антитела при ПИ, привели к тому, что в последующие десятилетия создавались вакцины, содержащие капсулярные полисахаридные антигены различных серотипов патогена [242]. Итогом явилась разработка 4- и 6-валентных вакцин, которые успешно выпускались за рубежом до 50 гг. прошлого столетия, а затем были сняты с производства из-за успехов в антибактериальной терапии заболевания.

Следующим толчком развития вакцинопрофилактики явились вспышки пневмококковых пневмоний в начале 60-х годов в Бруклине, сопровождающиеся значительным числом летальных исходов [170].

В настоящее время разработаны конъюгированные и полисахаридные иммунобиологические препараты для борьбы с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*. Это 7-валентная (PCV 7), 10-валентная (PCV 10) и 13-валентная (PCV 13) конъюгированные вакцины, 23-валентная полисахаридная вакцина [172, 255, 262, 313]. Причиной создания конъюгированных вакцин явились попытки перевести недостаточно стимулируемый Т-независимый антительный ответ, который может быть не долговременным, в Т-зависимый, с более высоким уровнем антительного ответа, так как в иммунобиологическом препарате осуществляется конъюгация полисахаридных антигенов с белком-носителем. Роль белка-носителя

выполняет либо нетоксичный вариант дифтерийного токсина – CRM 197, либо D-белок *H. influenzae*. В основном, конъюгированные вакцины рекомендованы для профилактики ПИ у детей до 2 лет [259, 260, 263, 268, 304].

Полисахаридные пневмококковые вакцины первоначально выпускались с 14 антигенами различных серотипов пневмококка, а с 1981 г. произошла замена на 23-валентный иммунобиологический препарат, содержащий по 25 мкг очищенных капсулярных полисахаридных антигенов серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Считается, что данные серотипы вызывают до 90 % инвазивных форм инфекции у взрослых.

Механизм действия вакцины заключается в стимуляции капсулярными полисахаридными антигенами *S. pneumoniae* выработки сероспецифических антител, которые повышают эффективность опсонизации, комплемент-зависимый фагоцитоз, а также вызывают разрушение возбудителя лейкоцитами и другими фагоцитирующими клетками. Выработка антител начинается уже с первой недели от вакцинации, на 14–21 день ожидаемо их увеличение в 2 и более раза у 80 % здоровых молодых взрослых [36, 254]. Известно, что иммунитет у данной группы населения может сохраняться в пределах 5–10 лет [36, 40, 255], более быстро – в течение 3–5 лет – снижается концентрация противопневмококковых антител у пожилых пациентов, а также у лиц, перенесших спленэктомию, имеющих в анамнезе заболевания крови (серповидноклеточную анемию, лимфогранулематоз, миеломную болезнь), лимфому, заболевания почек [27, 126, 200].

Пневмококковые полисахаридные вакцины (ППВ) были лицензированы в России уже в 1977 г. Однако, вакцинация против ПИ включена в национальный календарь прививок только в 2015 г., а до этого времени она носила рутинный характер. Многочисленные исследования, посвященные оценке эффективности пневмококковых вакцин при иммунизации пациентов с поражением респираторного тракта, ЛОР-органов,

нервной системы, широко обсуждаются в отечественной литературе и свидетельствуют об их высокой эффективности [2, 12, 27, 68, 124, 125, 129, 145, 294].

1.5.2. Вакцинация ВИЧ – инфицированных пациентов

Хорошо известным фактом является информация о том, что эффективность вакцинации напрямую зависит от состояния иммунной системы, так как клеточный и гуморальный иммунные ответы на вводимые антигены коррелируют с количеством CD₄⁺-Т-лимфоцитов [74]. Таким образом, в такой группе риска, как ВИЧ-позитивные пациенты, эффективность действия иммунобиологических препаратов необходимо изучать на разных стадиях заболевания.

В настоящее время, достигнутое благодаря высокому охвату населения прививками эпидемическое благополучие при целом ряде инфекций, требует рассмотрения вопросов иммунизации группы ВИЧ-позитивных пациентов, в противном случае появится «прослойка», способствующая снижению уровня коллективного иммунитета ниже порогового. Примером такого подхода к проблеме служит корь, при которой необходим достаточно высокий уровень иммунитета населения для предотвращения вспышки – 93,5–96 % [214].

В условиях генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекции исключение из программ вакцинации ВИЧ-инфицированных может привести к снижению коллективного иммунитета и вспышкам заболеваний, в первую очередь несущим вред этим пациентам [214]. К тому же определение необходимого уровня вакцинации населения предполагает равномерное распределение невакцинированных по всем слоям и группам общества. При наличии группы лиц, не имеющих иммунитета, но склонных к тесному взаимодействию друг с другом, а не с вакцинированными лицами (как например, в группах риска с ВИЧ-инфекцией), возникает высокий риск возникновения вспышек различных инфекций [248].

По данным отечественной и зарубежной литературы после широкого внедрения в практическое здравоохранение антиретровирусной терапии (АРТ) увеличивается число ВИЧ-положительных пациентов, имеющих условно интактную иммунную систему, что разрешает оценивать на индивидуальном уровне соотношение пользы и вреда от вакцинации в данной иммунодефицитной группе, которая по мере развития эпидемии ВИЧ-инфекции становится значительной задачей для общественного здоровья [96, 106, 109, 176, 182, 209, 235, 300]. Таким образом, вакцинация ВИЧ-положительных лиц является возможным и необходимым элементом защиты иммунодефицитных пациентов от различных патогенных агентов.

Однако при выборе иммунобиологического препарата для специфической профилактики ВИЧ-положительных лиц необходимо учитывать существующее мнение о том, что введение вакцин с «убитыми» патогенами является безопасным, а «живые» вакцины могут оказаться опасными для лиц с выраженным иммунодефицитом [232, 247]. Данное утверждение отражено в Приказе Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, где указывается, что «живые вакцины вводятся детям с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» после иммунологического обследования для исключения иммунодефицитного состояния, так как при наличии иммунодефицита введение живых вакцин противопоказано» [113].

Кроме того, в литературных источниках отмечается, что при вакцинации ВИЧ-положительных лиц иммунный ответ на вакцину будет зависеть не только от вида иммунобиологического препарата, но и от индивидуального иммунного статуса пациента. Например, оппортунистические инфекции и неинфекционные болезни у лиц данной группы оказывают негативное влияние на состояние иммунной системы и приводят к отсутствию результатов после вакцинации [232]. Ряд авторов отмечает необходимость увеличения дозы иммунобиологического препарата или осуществления ревакцинации [233, 241]. Общеизвестным

является тот факт, что при прогрессировании инфекции у ВИЧ-позитивного пациента концентрация поствакцинальных антител значительно снижается, т.е. исчезает иммунологическая память, а при стабилизации состояния и восстановлении иммунного статуса возможность приобретения иммунитета частично восстанавливается. Подтверждающими эти данные явились работы T. Puthanakit, L. Aurpibul, S. Yoksan в 2007 г. При анализе иммунного ответа у детей с ВИЧ-инфекцией, находящихся на АРТ, которые были ранее иммунизированы против японского энцефалита, иммунный ответ сохранился только у 46 % из них, однако через месяц после ревакцинации протективные антитела появились у 88 % детей [269].

Существует мнение о том, что АРТ приводит к восстановлению функций иммунной системы, вследствие чего следует дождаться этого периода до начала иммунизации [109, 152].

Рассматривая вопросы иммунизации пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо учитывать возможность снижения $CD4^+$ -Т-лимфоцитов и увеличения вирусной нагрузки, что может привести к ухудшению течения заболевания, так как некоторые вакцины способны активировать репликацию вируса и, транзиторно снижая число $CD4^+$ -Т-лимфоцитов, увеличивать количество вируса. Однако очевидно, что АРТ позволяет справиться с этими последствиями вакцинации. Следующей особенностью иммунизации пациентов с ВИЧ-инфекцией является то, что заражение патогенами, против которых проводится вакцинация, также приводит к значительному росту вирусной нагрузки. Литературные источники указывают, что транзиторный рост РНК ВИЧ не имеет клинической значимости, а, следовательно, не может являться причиной отказа от использования вакцин [233, 274].

Необходимо помнить, что вакцинация ВИЧ-позитивных пациентов особенно полно отражена у детей в документах Министерства Здравоохранения РФ в Национальном календаре прививок. Остаются нерешенными вопросы по поводу использования

вакцин у взрослых пациентов и ревакцинации после восстановления иммунной системы под действием АРТ.

К настоящему времени доказано, что ПИ является частой причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц [3, 13, 207, 228]. Частота инвазивных форм данной болезни остается достаточно высокой даже после внедрения АРТ, при этом летальность достигает 21 % [221]. Литературные источники указывают на то, что основными причинами тяжелого течения ПИ у ВИЧ-инфицированных пациентов являются злоупотребление алкоголем и никотином, оппортунистические заболевания, снижение количества CD4⁺-Т-лимфоцитов крови [208].

По данным зарубежной прессы для специфической профилактики заболевания у ВИЧ-позитивных пациентов возможно использование полисахаридной и конъюгированной пневмококковой вакцин [167, 206, 217, 261]. Вместе с тем, зарубежные исследователи при сравнении выраженности иммунного ответа у пациентов с ВИЧ-инфекцией после введения конъюгированного иммунобиологического препарата и полисахаридной вакцины, ожидали выработку более высокого уровня антител в первой группе привитых (как отмечается у ВИЧ-негативных пациентов), однако концентрация защитных антител в обеих группах не отличалась [167].

В настоящий момент отсутствует единое мнение о качестве и сохранности поствакцинального иммунитета: некоторые зарубежные исследователи указывают на то, что концентрация поствакцинальных иммуноглобулинов у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных пациентов (при количестве CD4⁺-Т-лимфоцитов более 500 клеток/мкл) сопоставима. Другие авторы отмечают, что у лиц с ВИЧ-инфекцией иммунный ответ на пневмококковую вакцину снижен [241]. Подтверждением данного факта является проведенное исследование по вакцинации ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей 9-валентной

конъюгированной пневмококковой вакциной, где иммунный ответ у детей без ВИЧ сохранялся в течение 2 лет практически без изменений (у 83%), а в группе ВИЧ-положительных лиц в эти же сроки наблюдалась быстрая потеря иммунитета – у 38,8 % [241]. Опубликованы результаты исследования о том, что пероральный прием витамина А и цинка у потребителей инъекционных наркотиков с ВИЧ-инфекцией не менял иммуногенности 7-валентной пневмококковой вакцины и не способствовал лучшему иммунному ответу [187].

Имеют место противоречивые результаты зарубежных исследований о влиянии уровня CD4⁺-Т-лимфоцитов на результаты иммунизации. В 2006 г. V. Falco осуществил вакцинацию 23-валентной полисахаридной вакциной 89 ВИЧ-положительных пациентов, получавших АРТ, 24 пациентов без АРТ, 30 ВИЧ-негативных лиц и указал на сопоставимый иммунный ответ во всех группах на протяжении года, подчеркивая, что минимальный уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов не влияет на результаты, ожидаемые от вакцинации [198]. Однако большинство экспертов утверждает, что у ВИЧ-положительных пациентов отмечается более низкая иммуногенность пневмококковой вакцины при снижении количества CD4⁺-Т-лимфоцитов ниже 500 клеток/мкл [278]. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией также предложена вакцинация разными типами вакцин, усиливающая иммуногенность, так как существует мнение о том, что у лиц, не отвечающих на стандартную дозу вакцины, последующая ревакцинация двойной дозой не стимулирует иммунного ответа [278]. В 2007 г. P. Lesprit провел исследование по специфической профилактике 212 ВИЧ-положительных пациентов двумя вакцинами: первоначально применялась семивалентная конъюгированная пневмококковая вакцина, а затем 23-валентная полисахаридная вакцина, что позволило в два раза увеличить количество лиц со значительным ростом специфических антител [236]. В последующем сохранность и длительность поствакцинального иммунитета в данной работе не изучалась.

Аналогичное исследование было проведено у 225 ВИЧ-позитивных детей: с вакцинацией двумя дозами конъюгированной пневмококковой вакцины и затем введением 23-валентной полисахаридной вакцины [164]. После предложенной схемы у 7 % возникли поствакцинальные осложнения, а достаточная выработка антител выявлена более чем у 60 % вакцинированных.

Необходимо помнить о том, что эффективность иммунизации оценивается не только по нарастанию антител к *S. pneumoniae*, но и по показателям заболеваемости и смертности пациентов, так как антитела пациентов с ВИЧ-инфекцией обладают меньшей антипневмококковой опсонической функцией, чем у населения в целом [195]. У иммунокомпromетированных пациентов на фоне иммунизации были зарегистрированы единичные случаи заболевания ПИ [171]

До сих пор, как за рубежом, так и в России отсутствует единое мнение о том, что иммунизация против инфекции, вызванной *S. pneumoniae* приводит к снижению заболеваемости и смертности у ВИЧ-позитивных лиц, так как имеется ряд научных работ с противоположными результатами. Так, в Бразилии эффективность вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной ВИЧ-позитивных лиц составила лишь 18 % [303]. В Уганде при сравнении результатов иммунизации двух групп: в первой наблюдались 697 пациентов с ВИЧ-инфекцией, вакцинированные полисахаридной пневмококковой вакциной, во второй – 695 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получивших плацебо, эффект от специфической профилактики отсутствовал. В группе иммунизированных лиц наблюдалась тенденция к повышению количества инфекций, вызванных пневмококком (пневмонии, бактериемии и пиомиозиты) [205]. При изучении профилактической эффективности вакцинации ВИЧ-позитивных детей семивалентной конъюгированной пневмококковой вакциной отмечался хороший иммунологический ответ, однако в этой же группе появились случаи ПИ в

сравнении с не привитыми ВИЧ-инфицированными, в отсутствие достоверных различий в уровне заболеваемости пневмококковой инфекцией [258]. Кроме того, С.Е. Lindenburg, М.В. Langendam, В.Н. Benthem указывают на отсутствие защиты ВИЧ-позитивных потребителей инъекционных наркотиков от ПИ [238].

В ряде аналогичных исследований, с применением пневмококковой полисахаридной вакцины у ВИЧ-позитивных лиц, проведенных за рубежом, зарегистрировано снижение заболеваемости [267]. В Испании при анализе результатов иммунизации 23-валентной полисахаридной вакциной 692 ВИЧ-позитивных и 934 ВИЧ-негативных лиц было выявлено значительное снижение риска развития пневмонии [278]. В то же время эффект от иммунизации был ниже у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, никотином, имеющих исходно низкие показатели $CD4^+$ -Т-лимфоцитов крови. В исследовании, проведенном в США, у иммунизированных полисахаридной пневмококковой вакциной ВИЧ-позитивных пациентов с показателями $CD4^+$ -Т-лимфоцитов > 500 /мкл, было выявлено двукратное снижение частоты случаев ПИ [194].

В зарубежной литературе рассматривается вопрос о снижении заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов путем проведения специфической профилактики ВИЧ-позитивным детям. Так, в рамках программы Active Bacterial surveillance, которая являлась частью проекта Emerging Infections Program Network, в США с 1998 по 2007 г. был проведен анализ заболеваемости инвазивными формами ПИ у ВИЧ-позитивных взрослых на территориях, где с 2000 г. иммунизировали ВИЧ-позитивных детей конъюгированной семивалентной вакциной. Полученные результаты выявили снижение заболеваемости взрослых лиц инвазивными формами ПИ, вызванной штаммами серотипов, входящих в вакцину, на 25 % – с 399 до 298 случаев на 100 000 ($p <$

0,008). При этом заболеваемость, вызванная серотипами, отсутствующими в вакцине, повысилась с 198 до 269 случаев на 100 000 ($p < 0,001$)[183].

Таким образом, в настоящее время в мире отсутствует единое мнение о формировании иммунного ответа и профилактической эффективности различных вакцин (конъюгированных и полисахаридной) при иммунизации ВИЧ-инфицированных взрослых против ПИ. Имеются рекомендации ВОЗ от 2010 г., указывающие на то, что ВИЧ-инфицированные с количеством лимфоцитов $CD4^+$ -Т-лимфоцитов > 200 клеток/мкл должны быть вакцинированы против ПИ в кратчайшие сроки после установления диагноза, введение 2-й дозы 23-валентной пневмококковой вакцины рекомендуется через 5 лет после первой прививки [207, 226, 293]. В 2013 г. изданы новые рекомендации, указывающие на введение одной дозы 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины в дополнение к стандартной схеме вакцинации 23-валентной пневмококковой вакциной [300].

В нашей стране исследования по иммунизации иммунокомпromетированных лиц носят лишь эпизодический характер. В России при отсутствии отечественных исследований об оценке безопасности, реактогенности, иммунологической и профилактической эффективности полисахаридной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных лиц нет данных о длительности и напряженности поствакцинального иммунитета при их иммунизации, что, несомненно, требует дальнейшего изучения. Большинство экспертов, опираясь на рекомендации ВОЗ, рекомендуют вакцинацию одной дозой полисахаридной вакцины пациентам с количеством $CD4^+$ -Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл [106].

1.5.3. Вакцинация медицинских работников

В настоящее время в России существует ряд приказов по активной иммунизации медицинских работников как группы риска от ряда инфекционных заболеваний. К данной категории следует отнести следующие нормативные документы: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125-н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [113], а также постановление Правительства РФ от 15 июля 1999 г. № 825 «Об утверждении перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок» [111].

Таким образом, список заболеваний, от которых работник здравоохранения обязан быть иммунизирован, достаточно обширен. Согласно указаниям Национального календаря медицинские работники в возрасте от 18 до 55 лет обязаны быть привиты от вирусного гепатита В. В России от данной нозологии иммунизируются обслуживающий персонал специализированных инфекционных стационаров, стоматологи, оториноларингологи, лица, по роду работы связанные с обработкой сыворотки крови (лаборанты, специалисты, изготавливающие препараты крови) [110]. Известно, что профилактика данной инфекции выполняется и за рубежом, например, в США по распоряжению Управления охраны труда вакцинация против гепатита В у служащих в здравоохранении проводится в обязательном порядке, причем в основной группе риска числятся хирурги и лица, работающие с человеческой кровью [301].

Следует отметить, что специфическая профилактика в группе медицинских работников не всегда приводит к выработке высокого титра антител. По данным отечественных исследователей после иммунизации против гепатита В защитный титр анти-HBs-антител среди работников здравоохранения может варьировать в разных концентрациях. Антитела в

концентрации 10–100 мМЕ/л, выявляются у $37,9 \pm 2,3$ % привитых, в высокой концентрации 100–500 МЕ/л – у $48,9 \pm 2,4$ %, при этом СГТА составляет 79,6 МЕ/л [162]. Данные исследователи установили отсутствие иммунологической эффективности вакцинации служащих в медицине лиц, прошедших полный курс специфической профилактики против гепатита В. Кроме того, не достигая нормируемого уровня при увеличении возраста, показатели иммунологической эффективности вакцинации снижались [162]. Напротив, в общей популяции у пациентов без нарушений функционирования иммунной системы иммунологическая память сохраняется в течение 15 лет [49]. Кроме того, имеется еще ряд исследований, подтверждающих некомпетентность иммунитета в популяции медицинских работников: в Екатеринбурге после вакцинации 247 сотрудников стационара от гепатита В было установлено, что протективные титры антител к HBsAg (более 10 мМЕ/мл) имели лишь 46,6 %, хотя суммарная доля лиц с сероконверсией составляла 47,8 %. Среди серопозитивных преобладали лица с низкими и средними титрами антител, при СГТА – 110 мМЕ/мл. Следовательно, в отношении сотрудников больницы можно было говорить о низкой эффективности традиционной схемы иммунизации против вирусного гепатита В более чем у половины привитых [139]. Подобные выводы об отсутствии эффекта от вакцинации у работников здравоохранения были указаны по исследованиям, проведенным в Санкт-Петербурге в 2010 г. [94].

От ряда патогенов, передающихся аэрогенным механизмом, медицинских служащих, как группу риска, обязывает прививаться Национальный календарь прививок [115]. Примером является инфекционный агент, передающийся воздушно-капельным путем, с которым ежегодно встречаются не только служащие здравоохранения, но и лица других специальностей – вирус гриппа. Следующим патогеном, вызывающим периодические подъемы заболеваемости, является вирус кори. Из-за устойчивости данного РНК-содержащего вируса семейства *Paramyxoviridae*,

в окружающей среде, а также его высокой способности к распространению, медицинские работники им часто инфицируются [66]. Для снижения заболеваемости популяция населения вакцинируется в соответствии с возрастом. Иммунизации подлежат взрослые до 35 лет, не болевшие, не привитые, либо привитые однократно, либо лица, не имеющие сведений о прививках против этой нозологии.

Также медицинские служащие обязаны соблюдать возрастные сроки ревакцинации от дифтерии и столбняка и каждые 10 лет осуществлять введение ослабленного токсина *Corynebacterium diphtheriae* и *Clostridium tetani*, с целью выработки антитоксического иммунитета.

Проводимая согласно вышеуказанным законам РФ иммунизация позволяет уменьшить риск инфицирования и заболеваемости у работников здравоохранения, как у групп риска, и позволяет им осуществлять профессиональную деятельность.

Следует обратить внимание на то, что значительная часть работников здравоохранения подвержена такой вредной привычке как курение, что усиливает существующий дисбаланс иммунной системы макроорганизма и является одним из факторов риска развития ПИ. В зарубежной литературе имеются данные о курении среди медицинских работников в рабочее время. В результате исследования выявлено, что ежедневно в рабочее время курят 9,6 % врачей и 3,6 % медсестер, в связи с чем администрация стационаров вводят ограничения на курение на 70 % рабочих мест [213, 231]. Вопреки указанным результатам только половина врачей признаёт важность прекращения курения, а менее одной трети медицинских служащих проходят антитабачную терапию, причем медсестры – более активно, чем врачи [219]. Также имеются данные, что у некурящих врачей отмечен более здоровый образ жизни по сравнению с теми, кто курил [213, 231].

Однако в группе работников здравоохранения отсутствуют данные об иммунизации от инфекции, вызванной *S. pneumoniae*. Согласно второму приложению приказа № 125-н в календаре профилактических прививок по

эпидемическим показаниям имеются указания на вакцинацию от ПИ для детей от 2 до 5 лет, взрослые из групп риска, особенно подчеркиваются лица, подлежащие призыву на военную службу. Упоминания о необходимости иммунизации профессиональной группы медицинских работников отсутствуют. Кроме того, в нашей стране отсутствуют исследования по оценке реактогенности, безопасности этой вакцины при их иммунизации, не изучена профилактическая эффективность пневмококковых вакцин у работников здравоохранения, нет данных о длительности поствакцинального иммунитета против ПИ в группе лиц, служащих в медицинских учреждениях.

Учитывая все вышеизложенное, в настоящее время наиболее актуальными вопросами в области проблем эпидемиологии и клиники ПИ у ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников являются:

- изучение эпидемиологических особенностей пневмоний на территориях РФ;
- изучение серотипов *S. pneumoniae* и их антибиотикорезистентности, циркулирующих в отдельных субъектах РФ и обусловивших разные клинические формы инфекции, у ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников;
- выявление особенностей клинического течения ПИ у ВИЧ-положительных пациентов;
- характеристика клинических особенностей ПИ с поражением дыхательной системы у медицинских служащих;
- изучение возможности использования иммунохроматографического метода в лабораторной диагностике ПИ, проведение сравнительного анализа эффективности верификации ПИ с помощью бактериологического, иммунохроматографического и молекулярного методов диагностики;
- оценка безопасности, реактогенности, иммунологической и профилактической эффективности полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных лиц и медицинских служащих;

- изучение напряженности и продолжительности поствакцинального иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов и медицинских работников при использовании пневмококковой полисахаридной вакциной;
- разработка рекомендаций по риск ориентированной первичной и вторичной профилактике пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц и служащих здравоохранения.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Работа выполнена на базе кафедр инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

В качестве клинических баз использованы ГБУЗ ПК «ПККИБ» г. Перми, ГБУЗ ПК «ККБ», г. Перми, ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», МСЧ № 140, МСЧ № 133, ГП № 3.

Лабораторные исследования проводились в имеющихся соответствующие лицензии бактериологической, серологической и иммунологической лабораториях ГБУЗ ПК «ПККИБ» г. Перми, иммунологической лаборатории ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», бактериологической лаборатория МБУЗ «ГДП № 10», диагностической лаборатории «СитиЛаб», ООО «Лаборатории нашего города», клинико-диагностической лаборатории ФГБУЗ «Пермский клинический центр» ФМБА России, ФГБУ НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (г. Москва), ФГБУ «НИИ ДИ» ФМБА России (г. Санкт-Петербург).

№ п/п	Наименование материала	Годы	Объем исследования	Задачи исследования
1	2	3	4	5
1	Данные официальной статистики по заболеваемости пневмониями населения г. Перми (форма № 12)	2003-2015	13 лет	Изучение интенсивности, динамики и структуры заболеваемости и смертности от пневмоний населения г. Перми
2	Данные официальной статистики территориального органа федеральной службы государственной статистики о смертности населения г. Перми от пневмоний (форма С 51)	2003-2014	12 лет	Изучение интенсивности, динамики и структуры заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний населения г. Перми

1	2	3	4	5
3	Данные официальной статистики о заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний (форма № 2)	2011-2014	4 года	Изучение интенсивности, динамики и структуры заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний населения г. Перми
4	Медицинская карта стационарного больного ф. 003/у инфекционного отделения	2010-2015	6 лет (3012 карт)	Оценка распространенности внебольничных пневмоний среди медицинских работников
5	Региональная персонифицированная информационно-аналитическая медицинская система «ПроМед» (РИАМС «ПроМед»)	2010-2015	6 лет	Оценка заболеваемости пневмониями медицинских работников
6	Медицинская карта стационарного больного ф. 003/у инфекционного отделения ВИЧ-позитивные пациенты с диагнозом «внебольничная пневмония»	2010-2015	6 лет (3628 карт)	Оценка распространенности бактериальных пневмоний среди ВИЧ – позитивных пациентов
7	Индивидуальная карта амбулаторного больного ф. 25 ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД»	2010-2015	6 лет (2631 карт)	Изучение заболеваемости бактериальными пневмониями ВИЧ – позитивных пациентов
8	Взрослое население, обследованное на носительство: <ul style="list-style-type: none"> • доноры крови • курсанты ПВИ ВВВ МВД РФ • медицинские работники • ВИЧ - позитивные пациенты 	2011-2012	1662 человек 447 498 373 344	Изучение распространенности и внутригодовой динамики носительства <i>S. pneumoniae</i> среди различных групп населения г. Перми
9	Медицинская карта стационарных больных ф. 003/у инфекционного отделения с диагнозом внебольничная пневмония: <ul style="list-style-type: none"> • пациенты старше 18 и моложе 60 лет • ВИЧ-позитивные пациенты • медицинские работники 	2010-2013 2010-2013 2010-2015	632 карты 340 195 97	Оценка чувствительности, специфичности, эффективности иммунохроматографического метода (тест Виах NOW) для верификации пневмококковой пневмонии у различных групп населения
10	Медицинская карта стационарного больного ф. 003/у инфекционного отделения с диагнозом внебольничная пневмония, из них: <ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ-позитивные пациенты • ВИЧ-негативные пациенты 	2010-2013	2273 карт 835 1438	Изучение этиологии внебольничных пневмоний

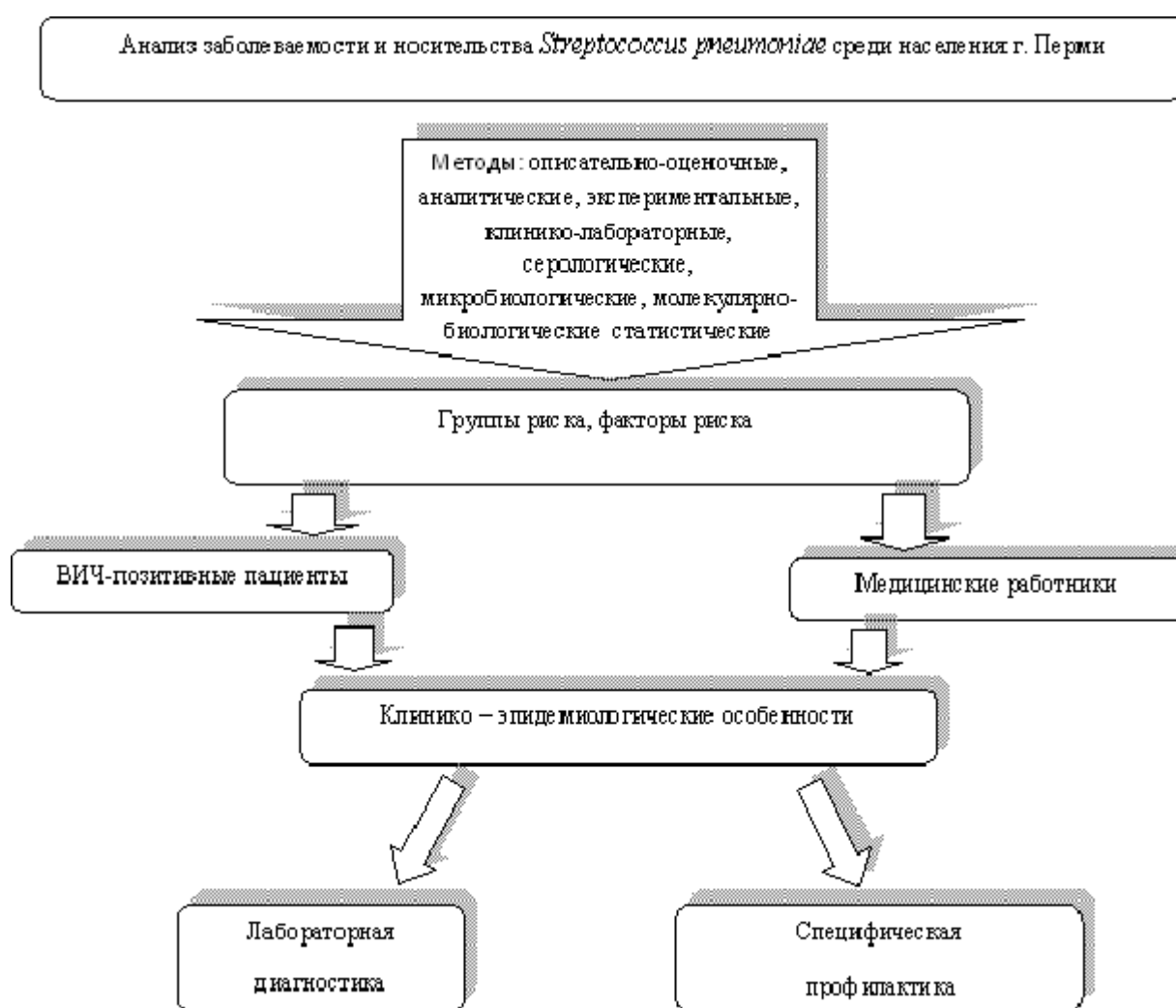
1	2	3	4	5
11	<p>Медицинская карта стационарного больного ф. 003/у инфекционного отделения с диагнозом внебольничная пневмококковая пневмония:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ-позитивные пациенты – группа наблюдения • ВИЧ-негативные пациенты – группа сравнения 	2010 - 2013	<p>142 карты</p> <p>71</p> <p>71</p>	Изучение клинических особенностей течения внебольничной пневмококковой пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов
12	<p>Медицинская карта стационарного больного ф. 003/у инфекционного отделения с диагнозом серозный и гнойный менингит из них:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ-позитивные пациенты • ВИЧ-негативные пациенты 	2005-2015	<p>1349 карт</p> <p>446</p> <p>903</p>	Изучение этиологической структуры менингитов
13	<p>Медицинская карта стационарного больного ф. 003/у инфекционного отделения с диагнозом пневмококковый менингит:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ-позитивные пациенты – группа наблюдения • ВИЧ-негативные пациенты – группа сравнения 	2005-2015	<p>66 карт</p> <p>33</p> <p>33</p>	Изучение клинических особенностей течения пневмококкового менингита у ВИЧ – позитивных пациентов
14	Изоляты пневмококков, выделенные от больных, проживающих в г. Перми	2011-2013	38 изолятов	Серотипирование пневмококков
15	Изоляты пневмококков, выделенные от ВИЧ-позитивных пациентов	2011-2013	36 изолятов	Серотипирование пневмококков у ВИЧ - позитивных пациентов
16	<p>Респираторные образцы мокроты для определения антибиотико-резистентных штаммов пневмококка:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ-позитивные пациенты • ВИЧ–негативные пациенты 	2005-2007; 2011-2012	<p>150 образцов</p> <p>75 (36 и 39)</p> <p>75 (36 и 39)</p>	Определение антибиотико-резистентных штаммов пневмококка среди ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов в динамике
17	<p>Медицинская карта стационарного больного ф. 003/у инфекционного отделения у работников здравоохранения с диагнозом: острое респираторное заболевание осложненное, обострением хронического бронхита, внебольничной пневмонией, бронхиальной астмой</p>	2004-2015	1451 карта	Распространенность пневмококкового поражения дыхательной системы среди медицинских работников
18	<p>Медицинская карта стационарного больного ф. 003/у инфекционного отделения у медицинских работников с диагнозом: внебольничная пневмония, вызванная <i>S. pneumoniae</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • медицинские работники 	2004-2015	<p>102 карты</p> <p>51</p>	Изучение клинических особенностей течения внебольничной пневмонии у медицинских работников

1	2	3	4	5
	<ul style="list-style-type: none"> лица без медицинского образования 		51	
19	<p>Респираторные образцы мокроты для определения антибиотико-резистентных штаммов пневмококка:</p> <ul style="list-style-type: none"> медицинские работники лица без медицинского образования 	2005-2007; 2011-2012	<p>162 образца</p> <p>81 (37 и 44)</p> <p>81 (37 и 44)</p>	<p>Определение антибиотико-резистентных штаммов пневмококка среди медицинских работников в динамике</p>
20	<p>Медицинские работники, в возрасте от 18 до 65 лет, привитые и непривитые против пневмококковой инфекции поливалентной полисахаридной пневмококковой вакциной</p> <ul style="list-style-type: none"> привитые (группа наблюдения) не привитые (группа сравнения) лица без медицинского образования в возрасте от 18 до 65 лет, привитые против пневмококковой инфекции поливалентной полисахаридной пневмококковой вакциной (вторая группа сравнения) 	2010-2011	<p>306 человек</p> <p>110</p> <p>110</p> <p>86</p>	<p>Оценка реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности поливалентной пневмококковой вакцины при иммунизации медицинских работников (эпидемиологическое проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование)</p>
21	<p>Первичная медицинская документация:</p> <ul style="list-style-type: none"> дневники самонаблюдения информированное согласие 	2010-2011	<p>392</p> <p>196</p> <p>196</p>	<p>Оценка переносимости пневмококковой вакцины медицинскими работниками и работниками не связанными с медицинской деятельностью</p>
22	<p>Сыворотки крови медицинских работников и лиц не связанных с медицинской деятельностью у до и после иммунизации</p> <p>Сыворотки медицинских работников:</p> <ul style="list-style-type: none"> предвакцинальный скрининг поствакцинальный скрининг (через 28 дней) поствакцинальный скрининг (через 4 года после вакцинации) поствакцинальный скрининг (через 5 лет после вакцинации) <p>Сыворотки крови лиц, профессионально не связанных с медицинской деятельностью (вторая группа сравнения)</p> <ul style="list-style-type: none"> предвакцинальный скрининг поствакцинальный скрининг (через 28 дней) 	2010-2015	<p>541 сыворотка</p> <p>110</p> <p>110</p> <p>66</p> <p>83</p> <p>86</p> <p>86</p>	<p>Определение в сыворотке крови IgG-антител к смеси полисахаридов <i>S. pneumoniae</i> до вакцинации и в разные сроки после иммунизации полисахаридной пневмококковой вакциной</p>

1	2	3	4	5
23	ВИЧ-позитивные пациенты в возрасте от 18 до 40 лет, привитые и непривитые против пневмококковой инфекции поливалентной полисахаридной пневмококковой вакциной <ul style="list-style-type: none"> • привитые (группа наблюдения); • не привитые (группа сравнения). 	2010-2011	200 человек 100 100	Оценка реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности поливалентной полисахаридной пневмококковой вакциной при иммунизации ВИЧ-позитивных пациентов (эпидемиологическое экспериментальное проспективное контролируемое рандомизированное исследование)
24	Первичная медицинская документация у ВИЧ-позитивных пациентов: <ul style="list-style-type: none"> • дневники самонаблюдения • информированное согласие 		200 100 100	Оценка переносимости пневмококковой вакцины ВИЧ-позитивными пациентами
25	Сыворотки крови ВИЧ-позитивных лиц, привитых против пневмококковой инфекции: <ul style="list-style-type: none"> • предвакцинальный скрининг • поствакцинальный скрининг (через 28 дней после вакцинации) • поствакцинальный скрининг (через 180 дней после вакцинации) • поствакцинальный скрининг (через 365 дней после вакцинации) • поствакцинальный скрининг (через 1,5 года после вакцинации) • поствакцинальный скрининг (через 2 года после вакцинации) 	2010-2012	533 сыворотки 100 100 100 91 71 71	Фоновое определение в сыворотке крови IgG-антител к смеси полисахаридов <i>S. pneumoniae</i> Определение наличия и концентрации IgG-антител к смеси полисахаридов <i>S. pneumoniae</i> среди привитых вакциной «Пневмо23», производства Sanofi Pasteur (Франция), в разные сроки после вакцинации
26	Медицинские иммунобиологические лекарственные препараты: вакцина полисахаридная поливалентная пневмококковая «ПНЕВМО 23» Sanofi Pasteur (Франция) В 1 дозе (0,5мл): полисахариды <i>Streptococcus pneumoniae</i> 23 серотипов (по 0,025 мг): 1- 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F и фенольный буферный раствор	2010-2011	296 доз	Иммунизация ВИЧ-позитивных пациентов, медицинских работников, лиц не связанных с медицинской деятельностью
27	Диагностические средства: <ul style="list-style-type: none"> • тест-система Binax NOW • тест-система для выявления IgE общий ИФА-Бест • тест-система для выявления ДНК <i>Streptococcus pneumoniae</i> 	2009-2015 2010-2011 2012-2014	30 тест-систем 592 исследования 32 исследования	«Alere Inc», США ЗАО «Вектор – Бест – Урал» ЗАО «Реал Бест» ДНК <i>S. pneumoniae</i>

	2	3	4	5
	<ul style="list-style-type: none"> • тест-система для выявления ДНК <i>Streptococcus pneumoniae</i> 	2012-2015	39 исследований	ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора «Ампли Сенс® S. pneumoniae FRT
	<ul style="list-style-type: none"> • тест-система для количественного определения РНК ВИЧ-1 методом ПЦР (вирусная нагрузка) у ВИЧ – больных 	2010-2011	200 исследований	ООО «Интерлабсервис» Ампли Сенс-ВИЧ-монитор- FRT

2.1. Дизайн исследования



2.3. Методы исследования

При выполнении работы использовали эпидемиологические (описательно-оценочные, аналитические, экспериментальные), клинико-лабораторные, серологические, бактериологические, молекулярно-биологические и статистические методы исследования.

2.3.1. Эпидемиологические

2.3.1.1. Описательно- оценочные исследования:

Оценка многолетней и внутригодовой динамики и структуры заболеваемости и смертности от пневмоний и внебольничных пневмоний населения крупного промышленного центра Западного Урала – г. Перми.

Оценка многолетней динамики заболеваемости с определением эпидемической тенденции проводилась по методике кафедры эпидемиологии Санкт-Петербургского ГИДУВа им. Кирова. Выраженность тенденций оценивали по критериям, предложенным В.Д. Беляковым с соавт. (1981): при темпе снижения (прироста) от 0 до 1,0 % – заболеваемость стабильная; при темпе снижения (прироста) от 1,1 % до 5,0 – тенденция динамики заболеваемости умеренная (средневыраженная); при темпе снижения (прироста) от 5,1 % и более – тенденция выраженная.

Внутригодовая динамика заболеваемости внебольничными пневмониями изучена по методике, предложенной И.П. Палтышевым с соавт. с определением верхнего предела круглогодичной заболеваемости и сезонной активизации эпидемического процесса [105].

Оценка возрастной и этиологической структуры заболеваемости и смертности от пневмоний и внебольничных пневмоний проведена с использованием интенсивных и экстенсивных показателей.

2.3.1.2. Аналитические эпидемиологические исследования

Для определения серотипов *S. pneumoniae*, обуславливающих развитие пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов, было проведено исследование «случай–контроль». Группы «случай» и «контроль» были сопоставимы по

диагнозу, полу. Группу «случай» составили 32 пациента с ВИЧ-инфекцией в 4А и 4Б стадии заболевания, фазе прогрессирования, без антиретровирусной терапии с пневмониями, группу «контроль» - 32 ВИЧ-негативных пациента с пневмониями, госпитализированными в стационар.

Для установления клинических особенностей течения пневмококковой пневмонии и менингита проведены исследования «случай–контроль», включившее 142 и 66 чел. соответственно, где пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по диагнозу, полу, возрасту, срокам госпитализации. Группа «случай» при изучении поражения дыхательной системы состояла из 71, а при поражении нервной системы – 32 ВИЧ-позитивных пациентов с 4А стадией заболевания, в фазе прогрессирования и отсутствием АРТ. Группы «контроль» состояла из 71 и 33 пациентов без ВИЧ-инфекции соответственно.

Для выявления характера клинических проявлений пневмококковой пневмонии у работников здравоохранения проведено ретроспективное и проспективное клиничко-лабораторное исследование «случай–контроль». Все больные были сопоставимы по диагнозу, полу, возрасту, наличию или отсутствию образования. Группу «случай» составили 51 пациент – служащий здравоохранения, группу «контроль» 51 пациент, не связанный с медицинской деятельностью.

Критерии валидности диагностического теста определяли с использованием четырехпольной таблицы по методу, изложенному в учебном пособии В.И.Покровского и Н.И. Брико [107].

Экспресс–тест Винах NOW	Бактериологический метод исследования		Всего
	<i>S. pneumoniae</i> выделен	<i>S. pneumoniae</i> не обнаружен	
Положительный результат	a	B	a + b
Отрицательный результат	c	D	c + d
Всего	a + c	b + d	a + c + b + d

$$\text{Чувствительность} = \frac{a}{a+c}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{d}{b+d}$$

$$\text{ПЦ}^+ = \frac{\text{специфичность} \times (100 - \text{распространенность})}{[(100 - \text{чувствит}) \times \text{распротр}] + [\text{специф} \times (100 - \text{распротр})]}$$

$$\text{ПЦ}^- = \frac{\text{чувствительность} \times \text{распространенность}}{(\text{чувств} \times \text{распр}) + [(100 - \text{специф}) \times (100 - \text{распротран})]}$$

$$\text{Распространенность} = \frac{a+b}{a+c+b+d} \times 100\%$$

$$\text{ОП}^+ = \frac{\text{чувствительность}}{1 - \text{распространенность}}$$

$$\text{ОП}^- = \frac{1 - \text{чувствительность}}{\text{специфичность}}$$

2.3.1.3. Экспериментальные эпидемиологические исследования

Оценка реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности поливалентной полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников проведена в условиях эпидемиологического экспериментального проспективного контролируемого рандомизированного исследования. Все добровольцы были рандомизированы в группу наблюдения и группу сравнения.

В исследовании приняли участие 200 ВИЧ-инфицированных пациентов с 3 и 4А стадиями заболевания, в возрасте от 20 до 50 лет, имеющие количество CD_4^+ -Т-лимфоцитов в крови не ниже 440 мкл^{-1} . Группу наблюдения составили 100 человек, привитых полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной. Вакцина вводилась однократно внутримышечно, в дозе 0,5 мл, после получения информированного согласия. Группу сравнения составили 100 человек, не привитых против пневмококковой инфекции. Группы наблюдения и сравнения были стандартизованы по полу, возрасту, стадиям болезни.

Реактогенность вакцины оценивали по результатам активности выявленных общих и местных поствакцинальных реакций, степени их выраженности и продолжительности (через 30 минут после введения вакцины и при активном наблюдении за пациентами в течение последующих 28 дней). Общие реакции оценивались по степени повышения температуры и выраженности проявлений интоксикации (кратковременное недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита). К слабой реакции относили субфебрильную температуру до 37,5 °С при отсутствии симптомов интоксикации; к средней – температуру от 37,6 до 38,5 °С с умеренно выраженной интоксикацией; к сильной – температуру выше 38,6 °С со значительными симптомами интоксикации.

Оценка выраженности местной реакции проводилась по величине инфильтрата и степени гиперемии. Слабой реакцией считали гиперемию в месте инъекции диаметром до 5 см или инфильтрат до 2,5 см; средней – гиперемию диаметром более 5 см или инфильтрат от 2,6 до 5 см и сильной – инфильтрат более 5 см, а также гиперемию 8 см и более.

Безопасность вакцины определялась на основании сравнительной оценки результатов общеклинических и биохимических исследований крови, общего анализа мочи, исследования в сыворотке крови величины IgE, уровня CD4⁺T-лимфоцитов, количества РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) до вакцинации и спустя 28 дней после иммунизации. Определение содержания IgE в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем. За нормальный показатель сывороточных IgE, согласно инструкции, был принят уровень не более 100 МЕ/мл.

Для оценки риска прогрессирования болезни и активизации инфекционного процесса на фоне иммунизации выявляли значение вирусной нагрузки и количество CD4⁺-Т- лимфоцитов. Вирусная нагрузка определялась методом ПЦР и обозначалась в виде десятичного логарифма. Количество

CD4⁺-Т-лимфоцитов находили стандартным методом с использованием проточного цитометра.

Иммуногенность вакцины оценивали путем регистрации в сыворотке крови IgG-антител (IgG-АТ) к смеси полисахаридов (СП) *S. pneumoniae*, входящих в состав вакцины «Пневмо-23» методом иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе до иммунизации, спустя 28 дней и в последующие 6, 12, 18, и 24 месяцев после введения вакцины. Планшеты, разработанные для ИФА, производства ВНИИ «Медполимер» (Москва), сорбировали вакциной «Пневмо-23» (Авентис Пастер, Франция).

Профилактическую эффективность вакцины оценивали по количеству случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) (синуситы, бронхиты и др.) в группе привитых и не привитых лиц за 36 месяцев (12 месяцев до и 24 месяца после вакцинации) путем расчета индекса эффективности:

$$\text{Индекс эффективности} = \frac{\text{Показатель заболеваемости на 100 не привитых}}{\text{Показатель заболеваемости на 100 привитых испытуемым препаратом}} \quad (1)$$

У медицинских работников группу наблюдения составили 110 человек, включая врачей и медицинских сестер стационаров, амбулаторно-поликлинических учреждений и клинических лабораторий, при среднем возрасте 44,7 лет, стаже работы 20,1 лет. Первая группа сравнения (n = 86) была представлена лицами, профессионально не связанными с медицинской деятельностью (для оценки реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины), средний возраст составил 41,6 лет, стаж работы 17,8 лет. Вторая группа сравнения (n = 110) была сформирована из непривитых медицинских работников (для оценки профилактической эффективности вакцины), средний возраст 43,2, стаж работы 18,9 лет. Группы были однородны по возрасту и состоянию здоровья.

После подписания информированного согласия на участие в исследовании лица группы наблюдения и первой группы сравнения были

привиты вакциной Пневмо-23, вакцина вводилась внутримышечно в область дельтовидной мышцы плеча в дозе 0,5 мл, в соответствии с инструкцией по применению препарата.

Оценка реактогенности, безопасности, иммуногенности поливалентной полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации работников здравоохранения осуществлялась в соответствии с вышеизложенными критериями, аналогичными группе ВИЧ-инфицированных лиц.

Профилактическую эффективность вакцины оценивали по количеству случаев ОРЗ (синуситы, бронхиты и др.) в группе привитых и не привитых лиц за 12 месяцев (6 месяцев до и 6 месяцев после вакцинации), также путем расчета индекса и коэффициента эффективности.

2.3.2. Клинико-лабораторные

Исследование проводилось при проспективном клиническом наблюдении, лабораторном и инструментальном обследовании 5379 пациентов, поступивших на лечение в ГБУЗ ПК «ПККИБ», г. Перми с 2000 по 2015 гг., а также на основе изучения карт стационарного больного ф. 003/у инфекционного отделения. Иммунологически компрометированные пациенты составили 2732 чел.: ВИЧ-позитивные лица – 1281 чел. с поражением дыхательной и нервной систем; медицинские работники с поражением респираторного тракта – 1451 чел. Все пациенты с ВИЧ-инфекцией имели 4А и 4Б стадии, фазу прогрессирования в отсутствии АРТ.

У всех пациентов критериями диагноза внебольничная пневмония были:

- наличие рентгенологически подтвержденной инфильтрации легочной ткани;
- выделение возбудителя при бактериологическом исследовании мокроты;
- как минимум два клинических признака из числа следующих:
 - 1) лихорадка в начале заболевания;

- 2) кашель с мокротой;
- 3) объективные данные со стороны легких (фокус крепитации и /или мелкопузырчатые хрипы, жесткое дыхание, укорочение перкуторного звука);
- 4) воспалительные изменения в общем анализе крови, показатели С-реактивного белка [158].

У пациентов с поражением нервной системы для подтверждения диагноза менингит помимо общесоматического и неврологического обследования, применяли бактериологическое исследование СМЖ и серологические реакции (латекс-агглютинация, иммуноферментный анализ). При необходимости использовались дополнительные методы диагностики – ЭКГ, ультразвуковое исследование и компьютерная томография.

2.3.3. Иммунохроматографические и серологические

Иммунохроматографический анализ выполнялся на тестах Binax NOW (производство «Alere Inc», США), разработанных для выявления растворимого антигена *S. pneumoniae* в моче. Исследование осуществлялось при поступлении в стационар пациента с ВП, до назначения этиотропной терапии, после получения информированного согласия больного.

Для проведения анализа использовалась тест-кассета, содержащая мембрану с нанесенными в виде двух отдельных полосок кроличьими антителами к антигену *S.pneumoniae* и козьими антителами против IgG кролика в комбинации с конъюгатом из кроличьих антител к антигену *S. pneumoniae* и антивидовых антител, конъюгированных с окрашенными частицами. Вторая полоска дает контрольную линию, проявляющуюся розовым или красным цветом. Кассета имеет лунку для внесения исследуемого в тесте образца, расположенную на противоположной стороне устройства. Образцы мочи для исследования собирали в стандартные контейнеры, доводили до комнатной температуры и непосредственно перед тестированием перемешивали легким вращательным движением. Затем стерильный тампон на палочке (прилагаемый к диагностическому набору)

погружали в мочу и помещали в кассету. Добавляли 3 капли реагента А (цитратно-фосфатного буфера с лаурил-сульфатом, Твином-20 и азидом натрия) из прилагающейся пластиковой капельницы. Устройство закрывали, чтобы привести исследуемый образец мочи в контакт с тест-полоской. При наличии в моче антигена *S. pneumoniae* происходит его связывание с находящимися на подложке антителами окрашенного конъюгата, а также с иммобилизованными на мембране кроличьими антителами к антигену *S.pneumoniae*, в результате чего возникает окрашенная розовая или красная линия в зоне чтения образца. Иммобилизованные на полоске в виде линии козы антитела против IgG кролика также связывают окрашенный конъюгат и формируют вторую линию - контрольную.

Положительный результат регистрировался через 10–15 минут по наличию двух окрашенных линий в зоне чтения. На отрицательный результат указывала одна окрашенная контрольная линия, свидетельствуя о том, что антиген *S. pneumoniae* в тестируемом образце не обнаружен.

Иммуногенность вакцины оценивали путем регистрации в сыворотке крови IgG антител (IgG-АТ) к смеси полисахаридов (СП) *S. pneumoniae*, входящих в состав вакцины «Пневмо-23» методом иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе. Планшеты, разработанные для ИФА, производства ВНИИ «Медполимер» (Москва), сорбировали вакциной «Пневмо-23» (Авентис Пастер, Франция).

Для сорбции пластин одну дозу вакцины (0,5 мл) разводили фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБ) до объема 50 мл. Использовали 1 дозу вакцины серии № G0008-2. 5 планшетов сорбировали раствором АГ (100 мкл в лунку) в течение двух часов при 37 °С, а затем 16 часов при +4 °С. Затем содержимое лунок вытряхивали, лунки отмывали однократным ФСБ с твином 3 раза, в лунки вносили в дублях рабочие растворы анализируемых сывороток. Рабочее разведение сывороток составляло 1:400, по 100 мкл в лунку. В качестве контроля использовали пул сывороток 100 клинически

здоровых людей в том же разведении. Реакция сывороток с иммуносорбентом (антигеном на полистироле) продолжалась 1 час при 20–22 °С. Затем содержимое лунок вытряхивали, лунки промывали 3 раза ФСБ с твином. Следующий этап постановки ИФА состоял в реакции антител, прореагировавших с АГ, с конъюгатом (КГ). В качестве КГ использовали антитела кроличьи против IgG человека, меченные пероксидазой (производство ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Содержимое ампулы (сухой) доводили стабилизирующим раствором до 5 мл. Использовали рабочее разведение 1:200. Рабочий раствор конъюгата в объеме 100 мкл/лунка разливали в лунки планшетов и выдерживали 30 минут при 20–22 °С для реакции IgG-антител, прореагировавших с АГ, с анти-IgG-конъюгатом. После этого жидкость из лунок вытряхивали и трехкратно промывали ФСБ с твином от не прореагировавшего КГ. Следующий этап состоял в добавлении индикаторного раствора, основой которого является хромоген – тетраметилбензидин (ТМБ) фирмы Merck (Германия). В каждую лунку планшета добавляли по 100 мкл ТМБ и выдерживали в темном месте при комнатной температуре в течение 5–15 минут. После чего реакцию останавливали внесением в каждую лунку по 50 мкл 0,9 моль/л H₂SO₄. Затем проводили измерение результатов анализа на энзиметре при $\lambda = 450$ нм. Условное распределение уровней антител: менее 40 УЕ/мл – низкий, 40–100 УЕ/мл – средний; более 100 УЕ/мл – высокий. Исследование проведено в лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ГУ НИИ вакцин и сывороток РАМН имени И.И. Мечникова (г. Москва).

Все парные сыворотки до их исследования были заморожены, хранились в холодильнике при температуре –20 °С и исследованы одновременно.

2.3.4. Микробиологические

Бактериологическое исследование респираторного секрета и назофарингеальных мазков проводили, согласно приказу от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методик исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [117], с оценкой морфологических, тинкториальных особенностей роста возбудителя и его фенотипических характеристик.

Забор назофарингеальных мазков осуществляли на транспортную среду Амиеса. Для выделения пневмококков использовали кровяной агар с добавлением 5 % дефибринированной человеческой крови. Инкубацию проводили в эксикаторе при температуре 35 °С в течение 24 часов. Идентификация пневмококков проводилась на основании антигенных, культуральных, морфотинкториальных, свойств. Бактерионосительство верифицировалось при концентрации *S. pneumoniae* от 10⁵ КОЭ/мл.

Бактериологическое исследование мокроты, СМЖ проводили, согласно методическим указаниям, изложенным на основе международных рекомендаций (NCCLS, 2000) [257], с оценкой морфологических, тинкториальных особенностей роста возбудителя и его фенотипических характеристик. При соблюдении питательных потребностей и других условий роста через 16–20 часов на 5 % кровяном агаре пневмококк формировал мелкие, округлые, блестящие, бесцветные с ровным краем, мягкой консистенции и α-гемолизом колонии, которые спустя 24 часа имели полую сферическую форму с уплощенным центром в результате аутолиза. При микроскопии обнаруживались грамположительные ланцетовидные диплококки, диаметром 0,5–1,25 мкм, не имеющие спор и жгутиков. Большинство штаммов были окружены полианионной полисахаридной капсулой. Дальнейшая идентификация *S. pneumoniae* проводилась стандартными фенотипическими методами, основными из которых были чувствительность к оптохину и лизис

в присутствии солей желчи. Конечным этапом определялась его чувствительность к антибиотикам.

Определение чувствительности выделенных штаммов *S. pneumoniae* проводили в бактериологических лабораториях ГБУЗ ПК «ПККИБ», ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в соответствии с Клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам» (2014) для установления категории чувствительности микроорганизмов, согласно международной европейской системе EUCAST [62].

В работе использованы: питательная среда «агар Мюллер-Хинтон» с 5 % дефибринированной лошадиной крови и 20 мг/л β -НАД (МХ-П); инокулюм, разведенный по стандарту Мак-Фарланда с показателем мутности 0,5 (при использовании колоний с кровавого агара) и показателем 1,0 (с шоколадного агара). Инкубацию осуществляли в термостате при режиме 35 ± 1 °C и содержании CO₂ в концентрации 5 % в течение 18 ± 2 часов. В качестве контроля использовали штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Учет результатов проводили, помещая чашку Петри при снятой крышке дном книзу так, чтобы свет падал на поверхность агара под углом 45 °C (в отраженном свете). При измерении зон ориентировались на зону полного подавления видимого роста бактериальной культуры. При показателе S (чувствительный) инкубацию продлевали до 24 часов.

Скрининговым тестом для оценки чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам был тест по определению чувствительности к оксациллину (1 мкг антибиотика в диске). Именно с него начинали изучение лекарственной чувствительности пневмококков и выявляли пенициллиноустойчивые штаммы.

Номенклатура антимикробных средств, используемых при изучении антибиотикограммы, была адаптирована с учетом специфики лечебно-диагностического процесса.

Чувствительность *S. pneumoniae* определяли к следующим антимикробным препаратам: пенициллинам (бензилпенициллину), цефалоспорином (цефаклор, цефтриаксон, цефепим), карбапенемам (имипенем), макролидам (эритромицин), линкозамидам (клиндамицин), тетрациклинам (тетрациклин, доксициклин), фторхинолонам (офлоксацин, моксифлоксацин), гликопептидам (ванкомицин), оксазолидинонам (линезолид), ансамицинам (рифампицин), ко-тримоксазолу (триметопримсульфаметоксазолу).

Штаммы, устойчивые к трем и более антибактериальным препаратам расценивались как полирезистентные [131].

Определение чувствительности выделенных штаммов *S. pneumoniae* проводили в динамическом исследовании: в период 2005–2007 гг. и 2011–2012 гг.

За период 2005–2007 гг. в исследование включено 36 ВИЧ-положительных (группа наблюдения) пациентов и 36 ВИЧ-отрицательных пациентов (группа сравнения), госпитализированных в стационар с пневмококковыми пневмониями.

У ВИЧ-положительных пациентов диагностирована 4А стадия заболевания, фаза прогрессирования. По половому составу среди больных было 19 мужчин ($52,8 \pm 8,3$ %) и 17 женщин ($47,2 \pm 8,3$ %) в возрасте от 18 до 49 лет. Группу сравнения составили 18 мужчин ($50 \pm 8,3$ %) и 18 женщин ($50 \pm 8,3$ %) в возрасте 18–49 лет, т.е. группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В этот же период обследовано 37 медицинских работников (группа наблюдения) и 37 пациентов без медицинского образования (группа сравнения), госпитализированных с обострением хронического бронхита и пневмониями, вызванными *S. pneumoniae*. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Возраст пациентов варьировал от 21 до 59 лет. В группе медицинских работников было 15 мужчин ($40,5 \pm 8,0$ %) и 22 женщины ($59,5 \pm 8,0$ %), в группе лиц без медицинского образования 17 мужчин ($45,9 \pm 8,1$ %), 20 женщин ($54,1 \pm 8,1$ %).

В период с 2011 по 2012 гг. определение чувствительности пневмококков проведено в аналогичном исследовании.

У ВИЧ-позитивных группу наблюдения составили 39 чел., с 4А стадией заболевания, фазой прогрессирования, из них 21 мужчина ($53,8 \pm 7,9 \%$) и 18 женщин ($46,2 \pm 7,9 \%$). Группу сравнения состояла из 39 ВИЧ-негативных пациентов – 21 мужчины ($53,8 \pm 7,9 \%$) и 18 женщин ($46,2 \pm 7,9 \%$). Возраст обеих групп варьировал от 18 до 49 лет.

У работников здравоохранения группа наблюдения состояла из 44 пациентов, группа сравнения также из 44 лиц без медицинского образования, в возрасте от 21 до 60 лет. В группе наблюдения было 19 мужчин ($43,2 \pm 7,4 \%$) и 25 женщин ($56,8 \pm 7,4 \%$), в группе сравнения 21 мужчина ($47,7 \pm 7,5 \%$) и 23 женщины ($52,3 \pm 7,5 \%$).

2.3.5. Молекулярно-биологические

Типирование изолятов пневмококков, выделенных классическим бактериологическим методом из крови, СМЖ, мокроты, жидкости среднего уха и назофарингеальных мазков, проводилось методом ПЦР-типирования, предложенным Paietal и модифицированным С.В. Сидоренко. Амплификация проводилась с 40 парами праймеров, сгруппированных в 10 сетов (реакций-мультиплексов) для удобства проведения ПЦР. Метод позволяет дифференцировать 22 серотипа (1, 2, 3, 4, 5, 8, 10А, 13, 14, 16F, 17F, 19А, 19F, 20, 21, 23А, 23В, 23F, 31, 34, 35В, 39F) и 17 «серогрупп» (6А/6В/6С, 7F/7А, 7С/(7В/40), 9L/9N, 9V/9А, 10F/(10С/33С), 11А/11D, 12F/(12А/44/46), 15А/15F, 15В/15С, 18А/18В/18С/18F, 22А/22F, 24А/24В/24F, 33F/(33А/37), 35А/(35С/42), 35F/47F, 38F/25F).

Типирование выполнено на базе НИИ Детских инфекций ФМБА (директор академик РАМН Ю.В. Лобзин).

Для сравнительной оценки чувствительности и специфичности ПЦР и ИХМ, молекулярно-биологический способ детекции определения ДНК

S. pneumoniae проводили в лаборатории «Ситилаб», ООО «Лаборатории нашего города» и иммунологической лаборатории ГБУЗ ПК «ПККИБ» г. Перми.

Для получения ДНК *S. pneumoniae* в крови при инвазивных пневмониях использовали коммерческий набор «Ампли Сенс® *S. pneumoniae*». ПЦР-исследование состояло из экстракции ДНК *S. pneumoniae* в исследуемых образцах, проведении ПЦР-амплификации с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» и интерпретации результатов в присутствии внутреннего контрольного образца. Для получения геномной ДНК *S. pneumoniae* при внебольничных пневмониях цельную кровь (в количестве 1 мл) для исследования в ПЦР брали из локтевой вены. Кровь помещали в пробирки, содержащие 0,1 мл антикоагулянта EDTA, и до момента выделения ДНК хранили при температуре -5°C .

Для получения ДНК *S. pneumoniae* в мокроте при не инвазивных пневмониях использовали коммерческий набор «РеалБест» для выявления ДНК *S. pneumoniae* методом ПЦР в режиме реального времени, основанный на регистрации процесса амплификации выбранного участка ДНК возбудителя инфекции в ходе проведения ПЦР. Для получения геномной ДНК *S. pneumoniae* при внебольничных пневмониях производили забор мокроты, помещали его в пробирки, после чего материал транспортировали в лабораторию.

В качестве «золотого стандарта» использован бактериологический метод. Критерии валидности ПЦР определяли с использованием четырехпольной таблицы по методу, изложенному в учебном пособии В.И.Покровского и Н.И. Брико [107].

Забор крови и мокроты для ПЦР осуществлялся одновременно с взятием мокроты для микробиологического исследования и мочи для исследования в тест системе Vinox NOW.

2.3.6. Статистические

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора MS Excel, с помощью статистической программы «Statistica-6» и авторского (В.С. Шелудько, 2001) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2000" [161].

Для описания количественных признаков полученных данных использовались значения среднего при нормальном распределении (M):

$$M = \frac{\sum x_i}{n} \quad (2)$$

где M – средняя арифметическая, x_i – значения признака, n – объём выборки; и ошибки репрезентативности (или стандартной ошибки) средней арифметической (m):

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (3)$$

где σ – среднее квадратическое отклонение, n – объём выборки; а также медианы (Me) и квартилей [Q_1 , Q_3], коэффициента вариации (C_{var}).

Для описания качественных признаков использовались значения показателей частоты (на 100, 1 000, 10 000 и т.п.), показателей распределения (%) и стандартной ошибки относительных долей (m):

$$m = \sqrt{\frac{I_{ВЫБ} \cdot Q}{n}} \quad (4)$$

где $I_{ВЫБ}$ – выборочный показатель, $Q = 100 - I_{ВЫБ}$ (или $1\,000 - I_{ВЫБ}$, или $10\,000 - I_{ВЫБ} \dots$), n – объём выборки.

Качественные признаки представлены также абсолютной частотой встречаемости признака. При вычислении выборочных процентных показателей только для групп $n < 30$ применялась поправка Ван дер Вардена [161]: при расчете числитель дроби увеличивается на 1, а n – на 2, при вычислении стандартной ошибки (m) n увеличивается на 3. Также по Ван дер Вардену m для выборочных показателей, равных 0, рассчитывалась по

формуле:

$$m = \sqrt{\frac{t^2 + n}{100 + t^2}} \quad (5)$$

где t – коэффициент достоверности (равный 2 при уровне достоверности 95 %), n – объём выборки.

Для выбора методов статистической обработки результатов предварительно изучался характер распределения признаков, для определения достоверного различия дисперсий признаков в сравниваемых группах применялся критерий Фишера F [8, 35].

Оценка статистической достоверности различий (p) между группами наблюдения проводилась с использованием параметрических – двухвыборочный t -критерий (гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при их не равенстве) для сравнений средних (M) и процентов (%), и непараметрических методов – критерии Манна –Уитни и Хи-квадрата [6]. Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции r :

$$r_{XY} = \frac{\sum X \cdot Y - n \cdot M_X \cdot M_Y}{n \cdot S_X \cdot S_Y} \quad (6)$$

где r_{XY} – коэффициент линейной корреляции признаков X и Y , $\sum X \cdot Y$ – сумма произведений значений признаков X и Y , M_X и M_Y – средние арифметические признаков X и Y , S_X и S_Y – средние квадратические отклонения признаков X и Y , n – объём выборки. Корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

Оценка степени зависимости: при $0,00 < r_{XY} < 0,30$ – зависимости нет; $0,31 < r_{XY} < 0,70$ – зависимость умеренная; $0,71 < r_{XY} < 1,00$ – выраженная (при достоверности выборочного r_{XY} $p < 0,05$).

Определение зависимости между качественными признаками проводилось с помощью коэффициента сопряженности (информативности) Пирсона K_i :

$$K_i = \sqrt{\frac{\chi^2}{\chi^2 + n}} \cdot \sqrt{\frac{a+1}{a}} \quad (7)$$

где K_i – коэффициент информативности, χ^2 – критерий Хи-квадрат, n – объем выборки, $a = \min(r, c)$.

Величина критерия χ^2 рассчитывалась по формуле:

$$\chi^2 = \left(\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{f_{ij}^2}{f_{i.} \cdot f_{.j}} - 1 \right) \cdot n \quad (8)$$

где χ^2 – критерий Хи-квадрат, r – число градаций факторного признака, c – число градаций результирующего признака, f_{ij} – частота в каждой клетке таблицы сопряженности, $f_{i.}$ – сумма i -й строки, $f_{.j}$ – сумма j -го столбца, n – объем выборки. Зависимость считалась статистически достоверной при $p < 0,05$ [107].

Величина K_i (степень зависимости): при $0,00 < K_i < 0,30$ – зависимости нет; $0,31 < K_i < 0,70$ – зависимость умеренная; $0,71 < K_i < 1,00$ – выраженная (при достоверности выборочного K_i $p < 0,05$).

Для ряда исследований применялась процедура рандомизации: пациенты были отобраны по полу, возрасту диагнозу и лабораторным показателям в обследуемые группы, а затем распределены по 10 человек в группы «случай» и «контроль» с помощью таблицы случайных чисел.

Результаты статистической обработки данных визуализированы в виде таблиц, рисунков, диаграмм.

В тексте и таблицах полученные на выборках средние и относительные величины были представлены (с целью распространения выводов на генеральные совокупности) в виде доверительных интервалов: средние величины – $M \pm m$ или $Me [Q_1; Q_3]$, относительные величины – $\% \pm m$ (на $100 \pm m$).

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРМСКОМ КРАЕ

3.1. Интенсивность, динамика и структура заболеваемости пневмоний у населения г. Перми

Анализ заболеваемости пневмониями у населения г. Перми на протяжении последних 13 лет выявил неравномерность распределения по годам с колебаниями от $447,1 \pm 25,4$ до $701,9 \pm 39,8$ на 100 000 населения и тенденцией к стабилизации – среднегодовой темп убыли 0,91 % (рис. 3.1). Среднегодовалый показатель составил $558,6 \pm 19,7$ на 100 000 населения.

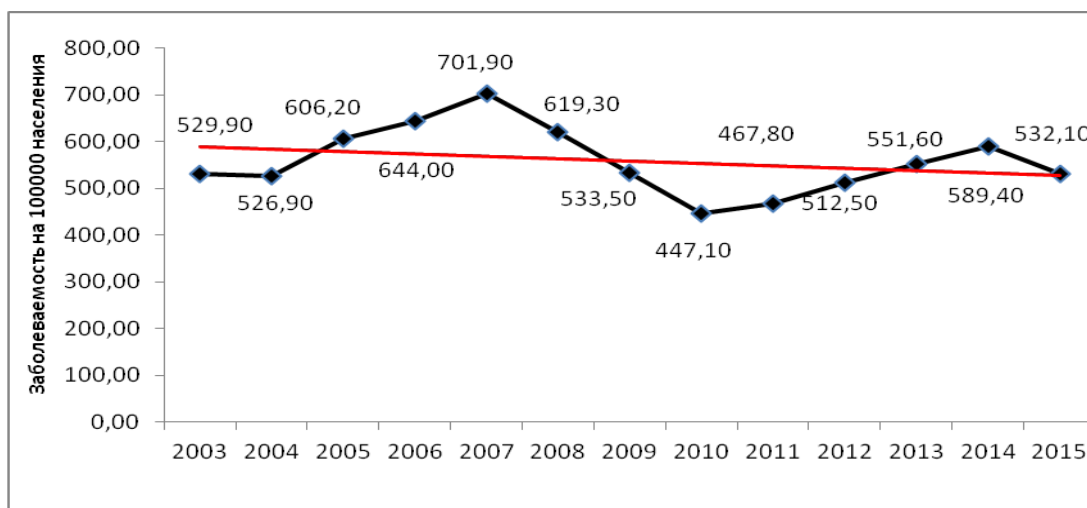


Рисунок 3.1. Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями населения г. Перми за период с 2003 по 2015 гг. (на 100 000 населения)

С 2011 года внебольничные пневмонии были введены в формы государственной статистической отчетности по инфекционным и паразитарным болезням (форма 1 и форма 2), утвержденные приказом Росстата России от 31.12.2010 № 482. Многолетняя динамика заболеваемости среди них характеризовалась выраженной тенденцией к росту со среднегодовым темпом прироста 2,7 %. Среднегодовой показатель заболеваемости за 2011–2015 гг. составлял $373,2 \pm 27,7$ на 100 000 населения

и достоверно не отличался от такового по РФ (351 на 100 000) ($t = 0,595$; $p = 0,553$) (рис. 3.2).

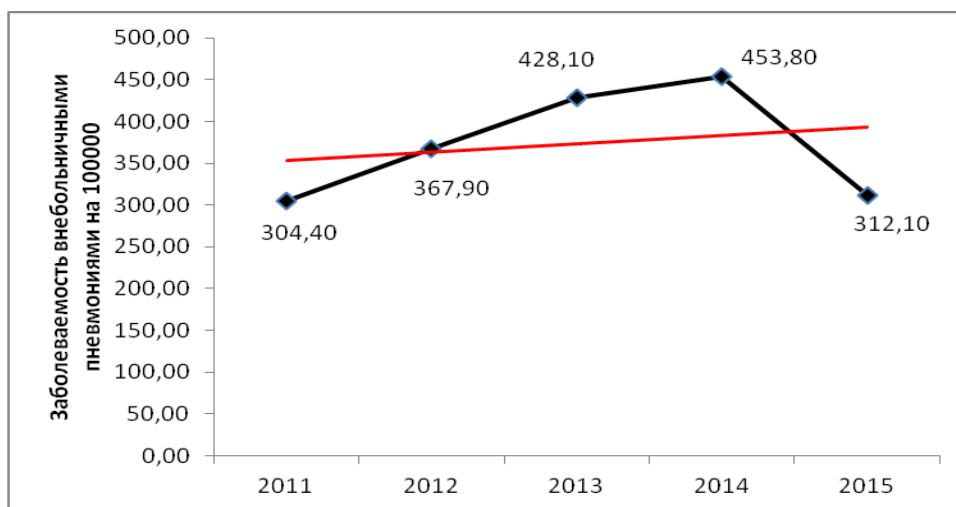


Рисунок 3.2. Многолетняя заболеваемость внебольничными пневмониями на территории г. Перми с 2011 по 2015 гг. (на 100 000 населения)

Этиологическая структура внебольничных пневмоний, согласно официальной регистрации, в 2011–2015 гг. была установлена лишь в 58,9 % всех зарегистрированных случаев. Наибольшую долю в структуре всех внебольничных пневмоний с установленной этиологией занимала бактериальная пневмония – 98,82 %, на долю вирусной приходилось лишь 1,02 %. Выявленная закономерность позволила определить среднемноголетний показатель заболеваемости бактериальными пневмониями по г. Перми, который составил $368,7 \pm 27,6$ на 100 000 населения.

Распределение заболеваемости внебольничными пневмониями по месяцам было неравномерным (рис. 3.3).

Минимальный уровень отмечен в теплые месяцы (июль-август), который составил соответственно, $19,01 \pm 1,37$ и $20,61 \pm 1,43$ на 100 000 населения. Максимальный уровень заболеваемости зарегистрирован в декабре ($50,0 \pm 2,2$ на 100 000 населения). Среднемесячный среднемноголетний уровень заболеваемости внебольничными пневмониями - $32,4 \pm 2,9$ на 100 000 населения.

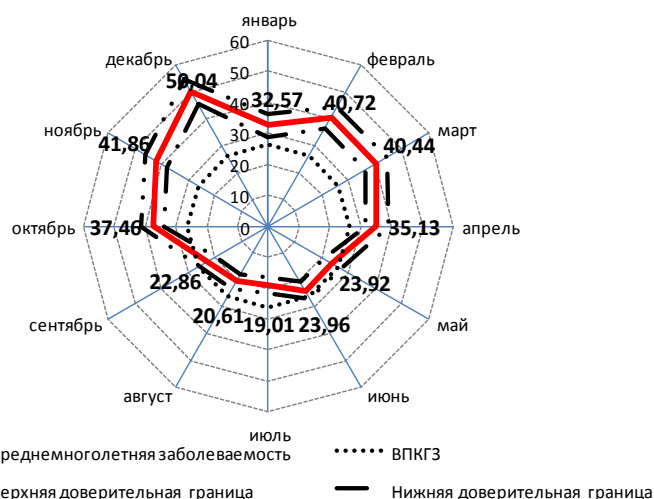


Рисунок 3.3. Внутригодовая динамика заболеваемости ВП населения г. Перми по среднемуголетним данным с 2011 по 2015 гг. (в показателях на 100 000 населения).

Сезонный подъем заболеваемости по среднемуголетним данным начинался в октябре и продолжался до апреля. Коэффициент сезонности - 71,6 %, индекс сезонности – 2,5. Внутригодовая динамика заболеваемости внебольничными пневмониями коррелировала с таковой при гриппе и ОРЗ, установлено наличие сильной связи ($r = 0,860$, $p = 0,000$) (рис. 3.4).

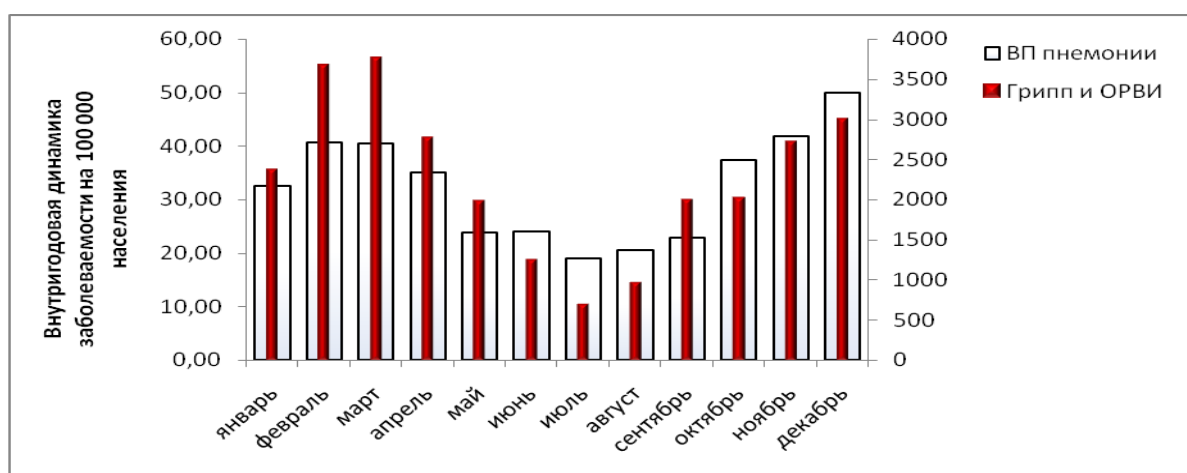


Рисунок 3.4. Внутригодовая динамика заболеваемости ВП, гриппом и ОРЗ населения г. Перми по среднемуголетним данным с 2011 по 2015 гг. (в показателях на 100 000 населения).

Выявленная особенность указывает на стабильную связь между месяцами подъема заболеваемости гриппом, ОРЗ и ВП, которые являются наиболее частыми осложнениями этих нозологий.

Следует предположить, что пневмонии, характеризующиеся высокими показателями смертности, особенно среди лиц пожилого возраста, как «эпидемии дополнительной смертности», сопровождающие, эпидемии гриппа [26, 38, 158], обусловлены главным образом бактериальными пневмониями, доминирующими среди ВП.

В структуре заболевших пневмониями по среднемуголетним данным преобладало взрослое население – $62,6 \pm 1,9$ %, дети и подростки составляли $37,4 \pm 1,3$ % ($t = 10,946$; $p = 0,001$). При расчете интенсивных показателей наибольший уровень заболеваемости был выявлен среди детей и подростков до 17 лет, который составил $1188,1 \pm 90,2$ на 100 000 населения данного возраста, превысив заболеваемость взрослых в 2,1 раза ($t = 5,911$; $p = 0,001$). Провести анализ заболеваемости пневмониями в разрезе отдельных возрастных групп населения не представилось возможным, поскольку официальная статистика не предусматривала учета заболеваемости по возрастам.

Группами риска при внебольничных пневмониях явились дети в возрасте до 1 года, 1–2 и 3–6 лет. Заболеваемость в данных возрастных группах составляла соответственно $1339,5 \pm 100,2$; $1440,9 \pm 75,1$ и $1386,6 \pm 56,5$ на 100 000 населения данного возраста и в 1,4–1,5 раза превышала заболеваемость среди детей до 17 лет и в 3,4–3,7 раза – заболеваемость совокупного населения (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Возрастная структура заболеваемости детей внебольничными пневмониями в г. Перми с 2011 по 2014 гг. (абс./на 100 000 населения $\pm t$)

Возраст Годы	До 1 года	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет
2011	140 $1020,6 \pm 90,4$	240 $966,4 \pm 64,3$	394 $916,5 \pm 47,6$	261 $346,7 \pm 22,1$	1089 $576,0 \pm 18,1$
2012	103 $743,3 \pm 76,3$	236 $875,9 \pm 59,3$	548 $1228,8 \pm 54,3$	512 $660,5 \pm 30,0$	1544 $825,2 \pm 21,4$
2013	201 $1298,9 \pm 96,5$	462 $1658,8 \pm 79,9$	777 $1640,2 \pm 60,9$	666 $837,2 \pm 33,3$	2221 $1141,0 \pm 24,8$
2014	359 $2295,2 \pm 127,2$	662 $2262,3 \pm 89,9$	897 $1760,7 \pm 60,9$	472 $577,7 \pm 27,3$	2502 $1245,8 \pm 25,3$
СМУ	200,0 $1339,5 \pm 100,2$	400,0 $1440,9 \pm 75,1$	654,0 $1386,6 \pm 56,5$	477,8 $605,5 \pm 28,6$	1839,0 $947,0 \pm 22,7$

Показатель заболеваемости детей в возрасте 7–14 лет - ($605,5 \pm 28,6$) был достоверно ($t = 5,384$; $p = 0,001$) ниже, однако также в 1,6 раза превышал заболеваемость совокупного населения ($373,2 \pm 27,7$).

Многолетняя динамика смертности от пневмоний населения г. Перми за период с 2003 по 2015 гг. характеризовалась выраженной тенденцией к снижению, со среднегодовым темпом убыли 2,35 %. Среднемноголетний показатель составил $33,0 \pm 1,3$ на 100 000 населения (рис. 3.5).

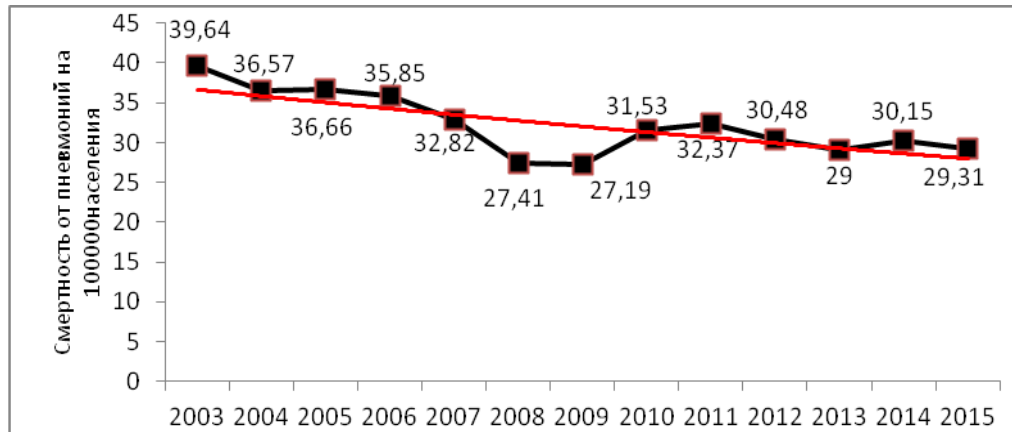


Рисунок 3.5. Многолетняя динамика смертности от пневмоний населения г. Перми с 2003 по 2015 гг. (на 100 000 населения)

Анализ возрастной структуры смертности от пневмонии показал, что первое ранговое место занимали лица в возрасте 60 лет и старше (рис. 3.6).

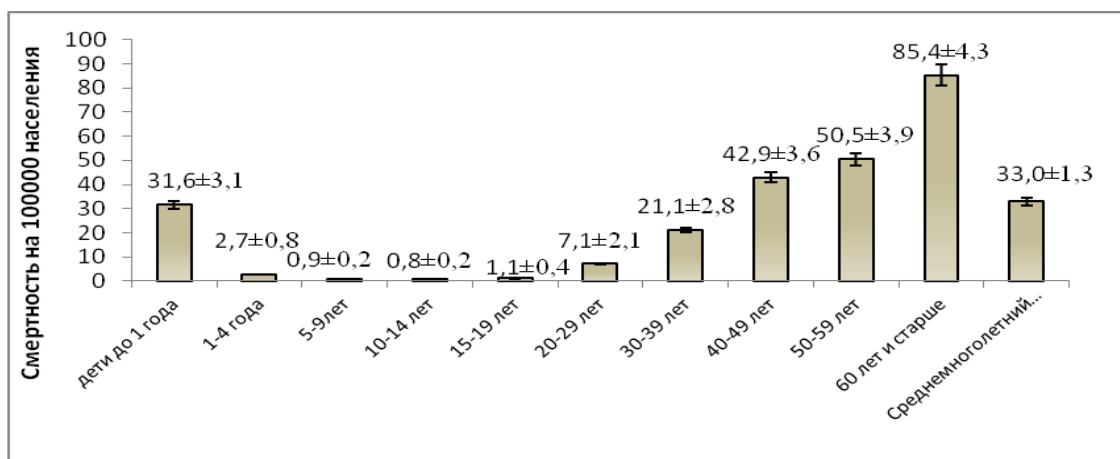


Рисунок 3.6. Среднемноголетний уровень смертности от пневмоний в различных возрастных группах населения г. Перми с 2003 по 2015 гг. (на 100 000 населения данного возраста $\pm m$).

Показатель смертности у данной возрастной категории составил $85,4 \pm 4,3$ на 100 000 населения, достоверно ($t = 11,655$; $p = 0,001$) превысив среднегодовалый показатель среди всего населения ($33,0 \pm 1,3$) в 2,5 раза. Второе ранговое место разделили лица в возрасте 50–59 и 40–49 лет с показателями смертности $50,5 \pm 3,9$ и $42,9 \pm 3,6$ на 100 000 населения соответственно. Показатели смертности в этих возрастных группах также достоверно ($p < 0,05$) превышали среднегодовалый уровень смертности среди всего населения, соответственно, в 1,5 и 1,3 раза. Третье ранговое место принадлежало возрастной группе – дети до года, где уровень смертности составил $31,6 \pm 3,1$ на 100 000 детей данного возраста и достоверно не отличался ($t = 0,922$; $p = 0,359$) от показателя смертности среди всего населения, но превышал ($t = 9,533$; $p = 0,001$) показатель смертности среди детей до 14 лет. Наиболее низкие показатели смертности были зарегистрированы у детей от 1 до 14 лет ($1,5 \pm 0,6$ на 100 000 населения) и лиц в возрасте от 15 до 29 лет ($4,1 \pm 0,8$ на 100 000 населения).

Мониторинг проявлений эпидемического процесса пневмоний в действующей системе эпиднадзора не предусматривает оценку заболеваемости и смертности в отдельных возрастных группах взрослого населения, между тем высокие показатели смертности от пневмоний в возрастных группах 40–49, 50–59, 60 лет и старше, выявленные нами в ходе исследования (рис. 3.6), диктуют необходимость дифференцированной оценки многолетней динамики смертности в этих возрастных группах от данной нозологии (рис. 3.7–3.14).

Следует отметить, что, несмотря на снижение показателей смертности среди населения в целом (рис. 3.5) в возрастных группах 1–4 года и 30–39 лет отмечались выраженная и средней выраженности тенденции смертности к росту со среднегодовым темпом прироста 5,1 % и 1,9 % соответственно, что позволило их обозначить как группы риска по смертности (рис. 3.8, 3.11).

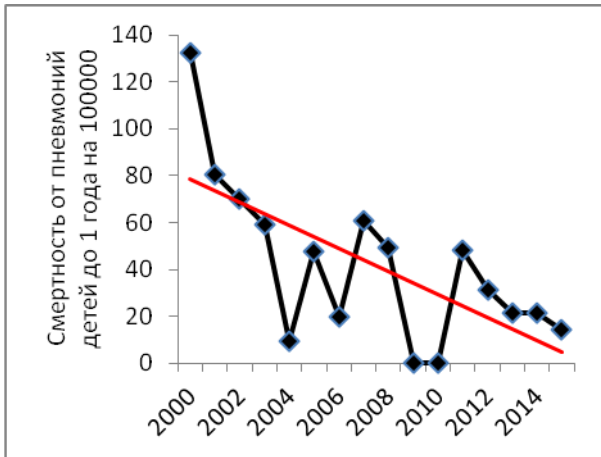


Рисунок 3.7. Динамика смертности от пневмоний детей до 1 года в г. Перми с 2000 по 2015 гг. (на 100 000 соответствующего возраста)

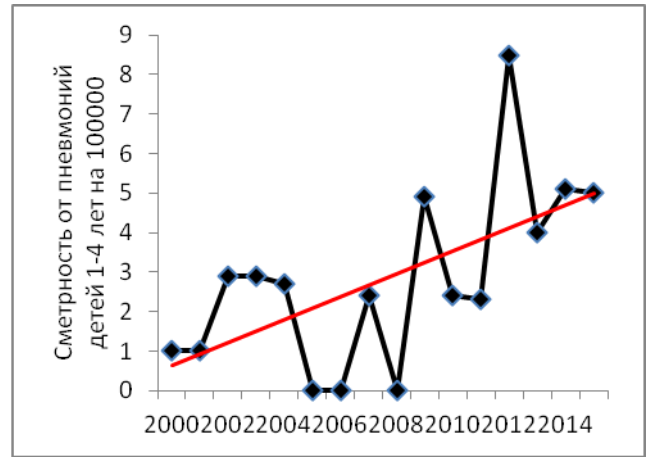


Рисунок 3.8. Динамика смертности от пневмоний детей с 1 до 4 лет в г. Перми с 2000 по 2015 гг. (на 100000 соответствующего возраста)

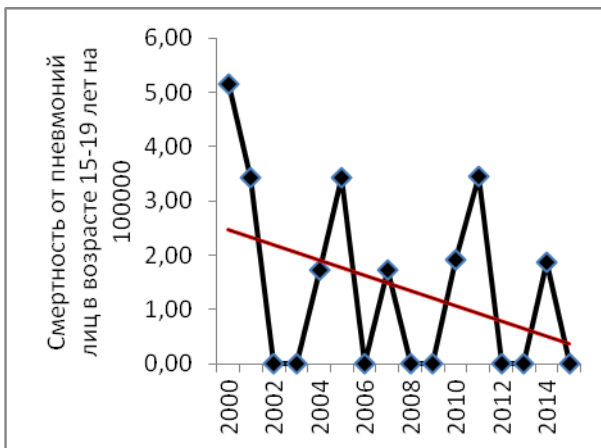


Рисунок 3.9. Динамика смертности от пневмоний лиц в возрасте 15–19 лет в г. Перми с 2000 по 2015 гг. (на 100 000 соответствующего возраста)

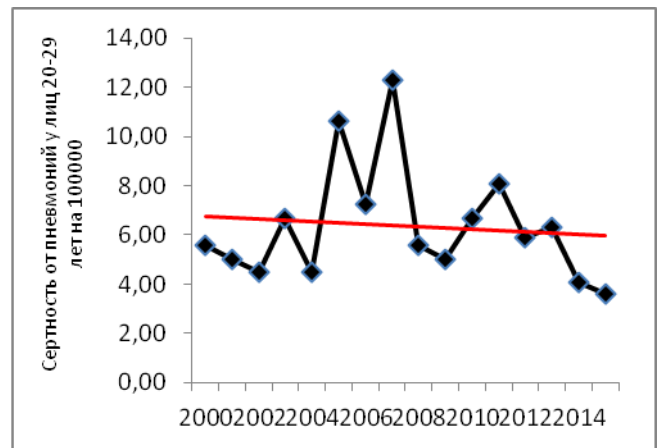


Рисунок 3.10. Динамика смертности от пневмоний лиц в возрасте 20–29 лет в г. Перми с 2000 по 2015 гг. (на 100 000 соответствующего возраста)

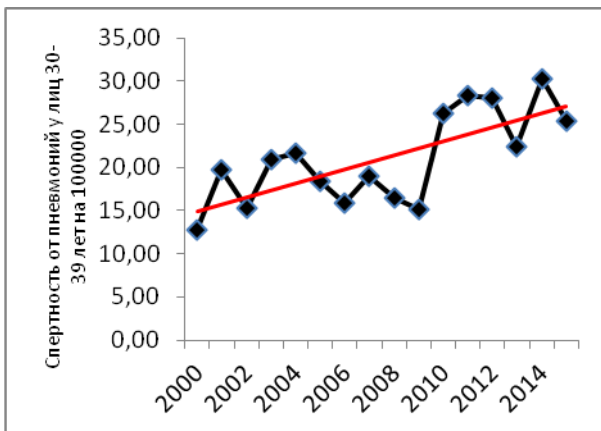


Рисунок 3.11. Динамика смертности от пневмоний лиц в возрасте 30–39 лет в г. Перми с 2000 по 2015 гг. (на 100 000 соответствующего возраста)

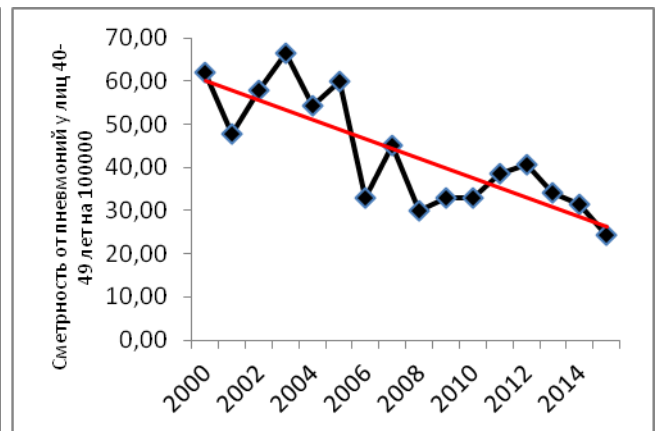


Рисунок 3.12. Динамика смертности от пневмоний лиц в возрасте 40–49 лет в г. Перми с 2000 по 2015 гг. (на 100 000 соответствующего возраста)

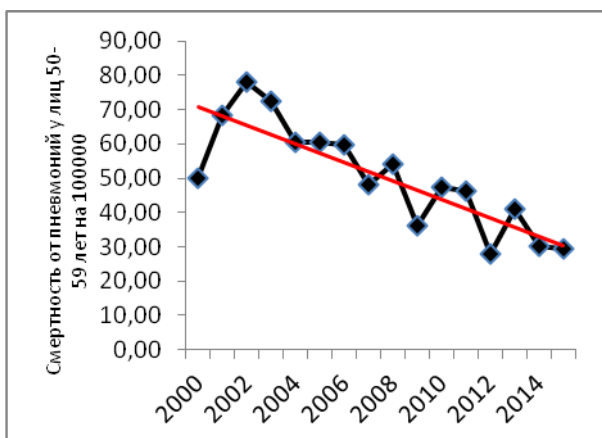


Рисунок 3.13. Динамика смертности от пневмоний лиц в возрасте 50–59 лет в г. Перми с 2000 по 2015 гг. (на 100 000 соответствующего возраста)

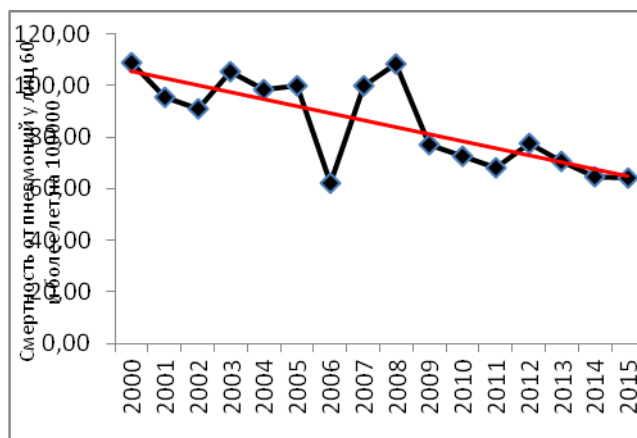


Рисунок 3.14. Динамика смертности от пневмоний лиц в возрасте 60 и более лет в г. Перми с 2000 по 2015 гг. (на 100 000 соответствующего возраста)

Мониторинг данных официальной статистики пневмоний не предусматривает учет заболеваемости в различных социальных группах, что для организации системы профилактических и противоэпидемических мероприятий чрезвычайно важно. Убедившись в том, что данная нозология является распространенной патологией среди населения г. Перми, мы изучили распространенность пневмоний среди таких иммунокомпрометированных групп населения, как медицинские работники [29, 39, 118, 127, 136, 139, 291] и ВИЧ-позитивные пациенты [13, 18, 40, 109].

Анализ (согласно данным РИАМС «ПроМед») заболеваемости бактериальными пневмониями медицинских работников в г. Перми за 2010–2015 гг., показал, что среднемноголетний показатель заболеваемости составил $667,6 \pm 43,1$ на 100 000 медицинских служащих, и в 1,8 раза превысил показатель заболеваемости бактериальными пневмониями среди взрослого населения ($t = 4,248$; $p < 0,05$). Оценка распространенности пневмококковых пневмоний среди работников здравоохранения, проведенная на основании экспертизы 3012 историй болезни пациентов, госпитализированных в один из крупных стационаров города на протяжении 6 лет, выявила, что доля медицинских работников в общем числе госпитализированных с пневмококковой пневмонией составила 4,6 %. При экстраполяции данных на все терапевтические и инфекционные стационары города Перми, куда

госпитализируются больные с бактериальными пневмониями, при известной общей численности госпитализированных в стационары пациентов с бактериальными пневмониями и общей численности служащих в медицине лиц на изучаемой территории, расчетный показатель заболеваемости пневмококковыми пневмониями у работников здравоохранения составил $589,2 \pm 10,6$ на 100 000 соответствующего контингента. Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей о доминирующей роли *S. pneumoniae* в развитии пневмоний (рис. 3.15).

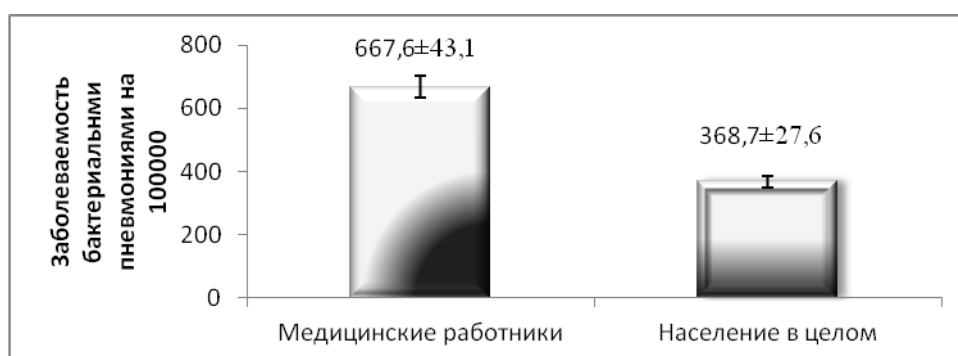


Рисунок 3.15. Заболеваемость бактериальными пневмониями населения и медицинских работников г. Перми с 2010 по 2015 гг.

(среднегодуевой показатель на 100000 соответствующего контингента $\pm m$)

Анализ заболеваемости бактериальными пневмониями у ВИЧ-положительных пациентов показал, что среднегодуевой показатель заболеваемости составил $1407,2 \pm 55,6$ на 100 000 ВИЧ-положительных пациентов и в 3,8 раза превысил аналогичный показатель заболеваемости взрослого населения ($368,7 \pm 27,6$) ($t = 16,730$; $p = 0,001$) и в 2,1 раза – работников здравоохранения ($667,6 \pm 43,1$) ($t = 10,513$; $p = 0,001$).

Оценка распространенности пневмококковых пневмоний среди ВИЧ-положительных пациентов, проведенная на основании экспертизы 3628 историй болезни пациентов, госпитализированных с пневмониями, вызванными *S. pneumoniae*, в краевой стационар города на протяжении 6 лет (сплошной скрининг), выявила, что доля ВИЧ-положительных пациентов в общем числе

госпитализированных с данной патологией составила 7,3 %. При экстраполяции полученных данных на общую численность ВИЧ-положительных пациентов на изучаемой территории, расчетный показатель заболеваемости пневмококковыми пневмониями составил $667,3 \pm 45,3$ на 100 000 ВИЧ-положительных пациентов (рис 3.16).



Рисунок 3.16. Заболеваемость бактериальными пневмониями взрослого населения и ВИЧ-положительных пациентов г. Перми с 2010 по 2015 гг. (среднегодовой показатель на 100000 соответствующего контингента $\pm m$)

Таким образом, проведенные исследования показали, что заболеваемость пневмониями населения г. Перми на протяжении последних 13 лет (2003–2015 гг.) характеризовалась высокими показателями, (среднегодовой показатель составил $558,6 \pm 19,7$ на 100 000 населения) и тенденцией к стабилизации (среднегодовой темп убыли 0,91 %). Заболеваемость же ВП отличалась тенденцией к росту со среднегодовым темпом прироста 2,7 %, среднегодовой показатель ВП составил $373,2 \pm 27,7$; бактериальными пневмониями – $368,7 \pm 27,6$ на 100 000 населения.

Внутригодовая динамика заболеваемости ВП характеризовалась подъемом заболеваемости в холодное время года (осенне-весенняя сезонность), коэффициент сезонности - 71,7 %, индекс сезонности – 2,5, продолжительность сезонного подъема соответствует 7 месяцам.

Показатель заболеваемости медицинских работников бактериальными пневмониями составил $667,6 \pm 43,1$ на 100 000 служащих в медицине лиц и

превысил показатель заболеваемости совокупного населения в 1,8 раза ($t = 4,248$; $p = 0,001$), заболеваемость пневмококковыми пневмониями – $589,2 \pm 10,6$ на 100 000 медицинских работников.

Показатель заболеваемости бактериальными пневмониями нетуберкулезной этиологии у ВИЧ-позитивных пациентов составил $1407,2 \pm 55,6$ на 100 000, заболеваемость пневмококковыми пневмониями среди бактериальных пневмоний нетуберкулезной этиологии – $667,3 \pm 45,3$ на 100 000 ВИЧ-позитивных пациентов. Полученные данные позволяют рассматривать обозначенные контингенты как группы риска по заболеваемости ВП пневмококковой этиологии.

Многолетняя динамика смертности от пневмоний в период с 2003 по 2015 г. характеризовалась умеренной тенденцией к снижению, со среднегодовым темпом убыли 2,35 %. Группами риска смертности от пневмонии являлись лица в возрасте 30 лет и старше, дети до года и дети 1-4 лет.

3.2. Характеристика скрыто протекающего эпидемического процесса пневмококковой инфекции

3.2.1. Уровень носительства *Streptococcus pneumoniae* в различных группах взрослого населения

Всего обследовано на носительство *S. pneumoniae* 470 человек, включая 140 медицинских работников, 50 курсантов внутренних войск МВД, 130 ВИЧ-инфицированных пациентов, 150 доноров крови.

В результате исследования было установлено, что уровень распространенности пневмококковой инфекции среди взрослого населения г. Перми в целом составил $16,1 \pm 1,6$ % (76 чел.).

При сравнительной оценке распространенности носительства *S. pneumoniae* среди различных групп населения первое место заняли медицинские работники и ВИЧ-инфицированные пациенты. Уровень

носительства среди этих групп достоверно превысил таковой среди доноров (рис. 3.17).

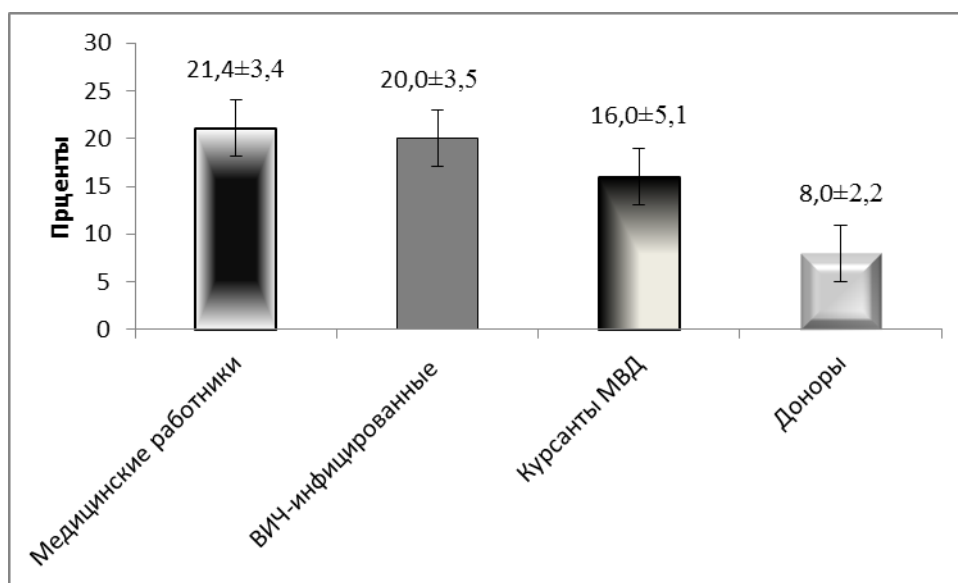


Рисунок 3.17. Уровень носительства *S. pneumoniae* среди различных групп взрослого населения г. Перми (% ± m)

Так, уровень носительства пневмококка на слизистых оболочках у доноров - $8,0 \pm 2,2$ %. У медицинских работников наличие *S. pneumoniae* превысило показатели доноров в 2,6 раза ($t = 3,258$; $p = 0,001$), у ВИЧ-инфицированных пациентов – в 2,5 раза ($t = 2,892$; $p = 0,004$) и у курсантов внутренних войск МВД – в 2,0 раза ($t = 1,419$; $p = 0,157$).

Таким образом, работники здравоохранения являются группой с высоким уровнем распространенности носительства *S. pneumoniae* в сравнении с донорами, характеризующими население в целом. Следует отметить, что между медицинскими работниками и ВИЧ-позитивными пациентами статистически достоверных различий в интенсивности циркуляции пневмококков на слизистых оболочках носоглотки выявлено не было ($t = 0,284$; $p = 0,777$), однако указанные лица являются группами риска по носительству *S. pneumoniae*. Также не обнаружено статистически достоверных различий в уровне бактерионосителей между курсантами внутренних войск МВД и обозначенными выше лицами ($t = 0,866$, $p = 0,387$ и $t = 0,639$, $p = 0,523$ соответственно).

3.2.2. Внутригодовая динамика носительства *Streptococcus pneumoniae*

При изучении внутригодовой динамики бактерионосительства *S. pneumoniae* в различных группах взрослого населения (доноры, курсанты внутренних войск МВД, ВИЧ-позитивные пациенты, медицинские работники) установлено, что его уровень, превышающий среднемесячный среднегодовой показатель в популяции взрослого населения в целом, регистрировался с сентября по март, коэффициент сезонности – 90,9 %, индекс сезонности – 10,0 (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Распространенность носительства *S. pneumoniae* среди различных групп взрослого населения по месяцам года (абс./на 100 обследованных $\pm m$)

	Доноры		Курсанты		Медицинские работники		ВИЧ-позитивные пациенты		ИТОГО	
	Обследовано	Носители	Обследовано	Носители	Обследовано	Носители	Обследовано	Носители	Обследовано	Носители
Январь	40	4 10,0 \pm 4,7	50	14 28,0 \pm 6,3	30	10 33,3 \pm 8,6	25	4 16,0 \pm 7,3	145	32 22,0 \pm 3,4
Февраль	40	3 7,5 \pm 4,1	50	10 20,0 \pm 5,6	30	7 23,3 \pm 7,7	27	5 18,5 \pm 7,4	147	25 17,0 \pm 3,0
Март	40	2 5,0 \pm 3,4	44	9 20,4 \pm 6,1	30	6 20,0 \pm 7,3	32	5 15,6 \pm 6,4	146	22 15,0 \pm 2,9
Апрель	40	2 5,0 \pm 3,4	48	2 4,1 \pm 2,8	30	4 13,3 \pm 6,1	25	3 10,0 \pm 6,0	143	11 7,6 \pm 2,2
Май	30	0 0 + 0,6	49	0 0 + 0,7	30	0 0 + 0,6	30	0 0 + 0,6	139	0 0 + 1,2
Июнь	37	0 0 + 0,6	43	0 0 + 0,7	27	0 0 + 0,5	32	0 0 + 0,6	139	0 0 + 1,2
Июль	40	1 2,5 \pm 2,4	40	0 0 + 0,7	30	0 0 + 0,6	25	0 0 + 0,5	135	1 7,4 \pm 2,2
Август	30	0 0 + 0,6	40	0 0 + 0,7	30	1 3,3 \pm 3,2	30	2 6,6 \pm 4,5	130	3 2,3 \pm 1,3
Сентябрь	40	1 2,5 \pm 2,4	40	5 12,4 \pm 5,2	38	5 13,2 \pm 5,4	30	4 13,3 \pm 6,1	148	15 10,1 \pm 2,4
Октябрь	40	3 7,5 \pm 4,1	30	5 16,7 \pm 6,8	30	3 10,0 \pm 5,4	28	4 14,2 \pm 6,5	128	15 11,7 \pm 2,8
Ноябрь	30	3 7,5 \pm 3,1	30	5 16,7 \pm 6,8	37	7 18,9 \pm 6,4	30	5 16,6 \pm 6,7	127	20 15,7 \pm 3,1
Декабрь	40	2 4,5 \pm 3,2	34	6 17,6 \pm 6,5	31	7 22,6 \pm 7,5	30	6 20,0 \pm 7,3	135	21 15,5 \pm 3,1
ВСЕГО	447	21 4,6 \pm 0,9	498	56 11,2 \pm 1,4	373	50 13,4 \pm 1,8	344	38 11,0 \pm 1,6	1662	165 9,9 \pm 0,7

Дифференцированная оценка внутригодовой динамики носительства в различных группах выявила некоторые различия: у доноров превышение указанного уровня определялось с октября по апрель, коэффициент сезонности – 90,4 %, индекс сезонности – 9,5. У курсантов внутренних войск МВД, как у «закрытого» коллектива, где наблюдается постоянное общение молодых людей одного возраста на ограниченной площади и выражен фактор перемешиваемости, уровень носительства возрастал в сентябре, что обусловлено формированием коллектива, и достигал максимальных значений в декабре. Коэффициент сезонности и индекс сезонности были значительно выше, чем у доноров составляя 96,4 % и 27, соответственно. Уровень среднемесячного среднегодового показателя в данном коллективе превышал таковой у доноров в 2,4 раза ($t=3,824$, $p=0,000$).

В группе ВИЧ-позитивных пациентов превышение среднемесячного среднегодового показателя регистрировалось с сентября по март, коэффициент сезонности – 86,8 %, индекс сезонности – 6,6. Следует отметить, что у данной группы лиц в сравнении с донорами уровень носительства в течение года был выше 2,3 раза ($t=3,271$, $p=0,001$), а сезонный подъем носительства пневмококков начинался на месяц раньше. Этот факт связан с наличием иммунодефицита и развитием дегенеративных процессов на слизистых оболочках носоглотки, обусловленных наличием условно – патогенных и патогенных микроорганизмов (атрофия слизистой, снижение мукоцилиарного клиренса).

У медицинских работников, служащих в отделениях интенсивной терапии, а также в инфекционном, терапевтическом и ЛОР- отделениях, превышение среднемесячного среднегодового уровня зарегистрировано с ноября по март, при этом коэффициент сезонности составил – 74 %, индекс сезонности – 2,8. Уровень носительства *S. pneumoniae* в течение года у данной группы лиц превышал аналогичный показатель у доноров в 2,9 раза ($t=4,350$, $p=0,000$), увеличивался несколько позже (в ноябре) и достигал максимума в декабре, что обусловлено увеличением в медицинских

организациях в этот период больных с внебольничными пневмониями и внутрибольничным инфицированием медицинских работников.

Сопоставление внутригодовой динамики носительства *S. pneumoniae* среди всех обследованных лиц с внутригодовой динамикой заболеваемости бактериальными пневмониями выявило, что увеличение уровня носительства *S. pneumoniae* опережает рост заболеваемости на 1 месяц (рис. 3.18).

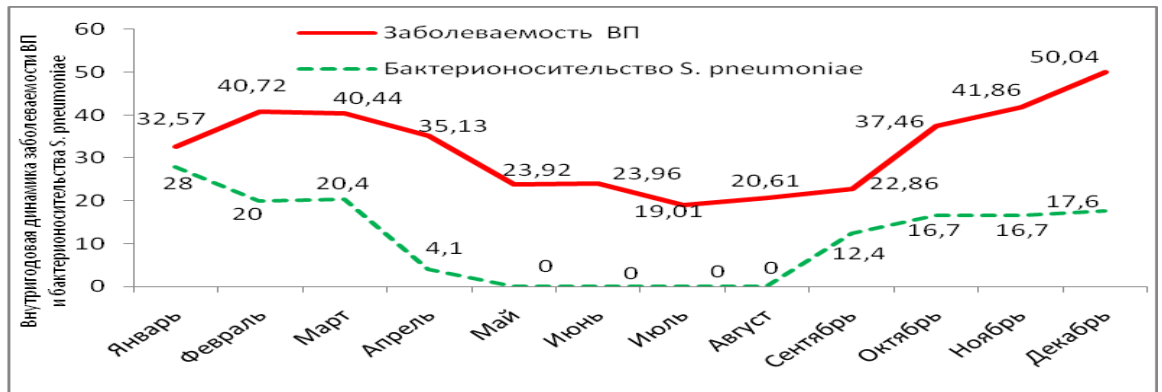


Рисунок 3.18. Внутригодовая динамика заболеваемости внебольничными пневмониями и уровня носительства *S. pneumoniae* среди всех обследованных лиц

У ВИЧ - позитивных пациентов установлена сильная взаимообусловленность между уровнем носительства *S. pneumoniae* и заболеваемостью бактериальными пневмониями ($r = 0,895$, $p = 0,000$) (рис. 3.19).



Рисунок 3.19. Внутригодовая динамика заболеваемости бактериальными пневмониями и уровня носительства *S. pneumoniae* среди ВИЧ-позитивных пациентов

В группе медицинских работников установлена умеренная связь ($r = 0,697$, $p = 0,015$) между данными процессами (рис. 3.20).

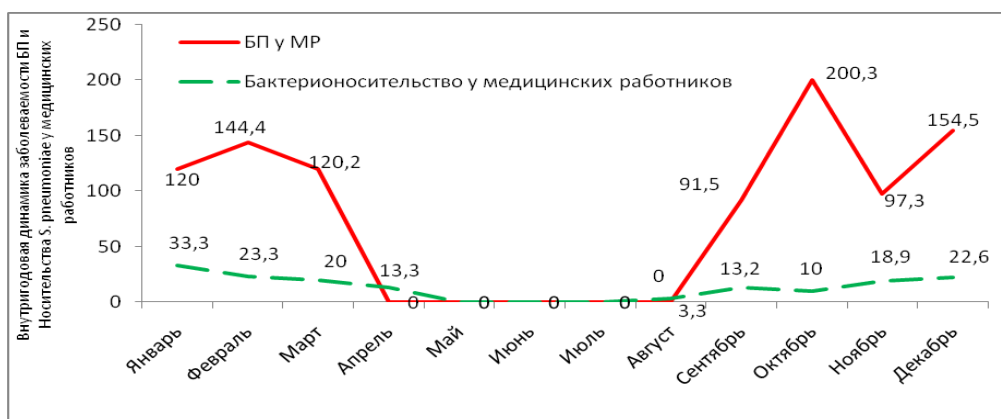


Рисунок 3.20. Внутригодовая динамика заболеваемости бактериальными пневмониями и уровня носительства *S. pneumoniae* среди медицинских работников

Значимость носительства *S. pneumoniae* в формировании заболеваемости пневмониями среди всех обследованных нами групп подтверждается наличием умеренной связи ($r = 0,683$, $p = 0,014$).

При анализе распространенности носительства *S. pneumoniae* среди медицинского персонала отделений различного профиля в г. Перми в течение года были установлены следующие особенности: наибольшие показатели интенсивности циркуляции пневмококков наблюдаются у работников отделений инфекционного профиля (рис. 3.21).

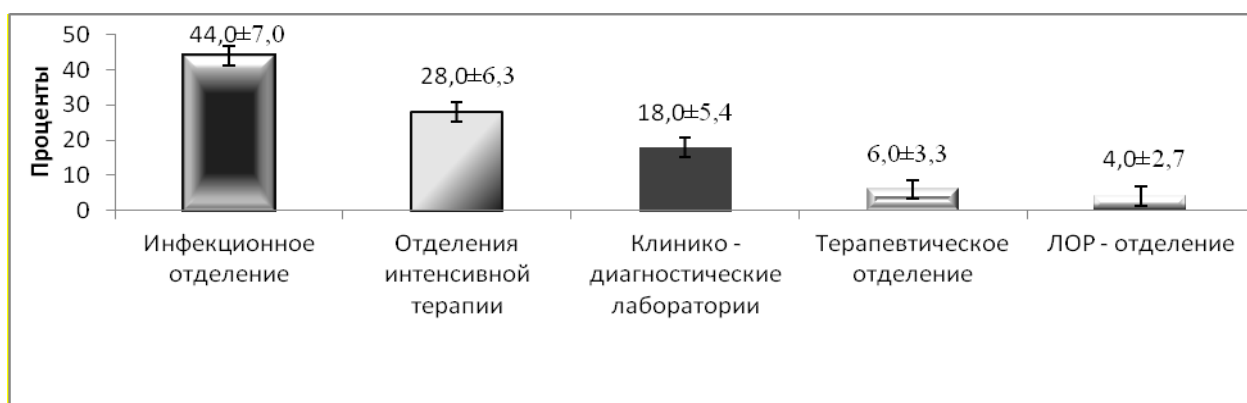


Рисунок 3.21. Распространенность носительства *S. pneumoniae* среди медицинского персонала отделений различного профиля (% ± m)

У данной категории служащих распространенность носительства этого патогена превышает указанный критерий в клинико-диагностических

лабораториях в 2,4 раза ($t = 2,929$; $p = 0,004$), в терапевтических стационарах – в 7,3 раза ($t = 4,883$; $p = 0,001$), в ЛОР-отделениях – в 11 раз ($t = 5,300$; $p = 0,001$).

При сравнении показателей носительства *S. pneumoniae* у работников здравоохранения в отделениях интенсивной терапии и клиничко-диагностических лабораториях статистически достоверных различий выявлено не было ($t = 1,197$; $p = 0,234$), однако, эти показатели у работников отделений интенсивной терапии статистически достоверно превышали таковые у работающих в терапевтических ($t = 3,063$; $p = 0,003$) и ЛОР-отделениях ($t = 3,546$; $p = 0,001$). Следовательно, лица, трудоустроенные в инфекционные стационары, отделения интенсивной терапии, нуждаются в осуществлении обязательной специфической профилактики.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что носительство *S. pneumoniae* следует рассматривать как фактор риска развития эпидемического процесса внебольничных пневмоний.

Таким образом, ВИЧ-позитивные пациенты и медицинские работники являются группой риска по уровню заболеваемости и распространенности *S. pneumoniae* на слизистых оболочках.

3.3. Характеристика серотипов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди населения Пермского края в целом и у ВИЧ-инфицированных пациентов в довакцинальный период

3.3.1. Характеристика серотипов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди населения Пермского края

Определение серотипного пейзажа пневмококков проводили у 30 пациентов, госпитализированных в Краевую инфекционную больницу, г. Перми со следующими клиническими формами инфекционных заболеваний: внебольничная пневмония, острый средний отит, гнойный бактериальный менингит, сепсис. Также были определены серотипы у бактерионосителей *S. pneumoniae* (рис. 3.22).

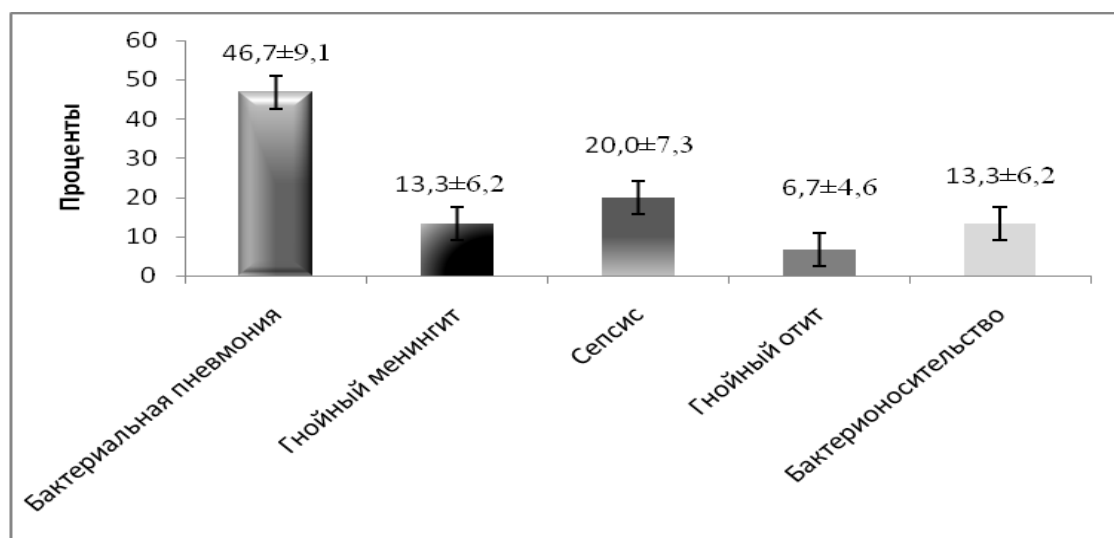


Рисунок 3.22. Структура клинических форм инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, при изучении серотипного пейзажа (% ± m).

В связи с небольшой выборкой анализ серотипного распределения пневмококков осуществлялся без учета возраста пациентов, клинической формы заболевания и источника выделения. В результате исследования от 30 пациентов получено 32 изолята. Большинство из них выделены из мокроты (15) и крови (7). Из назофарингеальных мазков и СМЖ получено по 4 изолята, из жидкости среднего уха при проведении тимпаноцентеза – 2 изолята пневмококков.

Возраст пациентов составил от 21 до 62 лет (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Распределение пациентов, у которых был изучен серотипный пейзаж *S. pneumoniae*, по полу и возрасту (%)

Возраст (лет)	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
20-29	3	23 [22; 23,5]	2	23 [22,5; 23,5]	5	23 [22; 34]
30-39	5	35 [34; 35]	4	34,5 [33,2; 35,2]	9	35 [34; 35]
40-49	4	44 [41,75; 46]	4	44 [41,7; 46,7]	8	44 [41,7; 46]
50-59	3	53 [52; 53,5]	3	52 [51,5; 53,5]	6	52,5 [51,2; 53,7]
60 и старше	2	61,5 [61,2; 61,7]	-	-	2	61,5 [61,2; 61,7]
Итого	17	41 [34; 51]	13	41 [34; 49]	30	41 [34; 50,5]

При проведении типирования серологических вариантов *S. pneumoniae* установлена циркуляция 15 серотипов/групп (рис. 3.23).

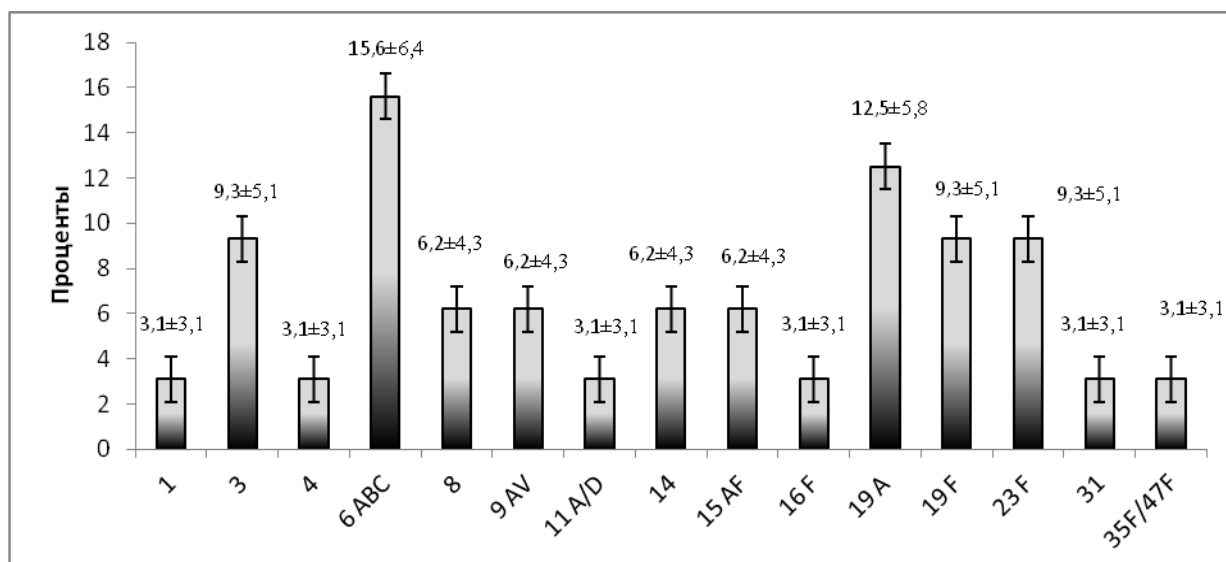


Рисунок 3.23. Серотипы/группы *S. pneumoniae*, выделенные у населения г. Перми с 2011 по 2012 гг. (% ± m)

Из 32 штаммов $15,6 \pm 6,4$ % принадлежали серогруппе 6A/B/C; $12,5 \pm 5,8$ % – серотипу 19A; $9,3 \pm 5,1$ % – 19F; $9,3 \pm 5,1$ % – 23F; $9,3 \pm 5,1$ % – 3. На серотипы 8, 14 и серогруппы 15A/F, 9A/V приходилось по $6,2 \pm 4,3$ %, на серотипы 1, 4, 31, 16F и серогруппы 35F/47F, 11A/D – по $3,0 \pm 3,1$ %.

Таким образом, чаще регистрировались 6 A/B/C, 19A, 3, 19F и 23F, что подтверждало мнение экспертов о доминантной роли разных серотипов в различных возрастных группах и на разных территориях, например у детей при проведении ПЦР-типирования 129 штаммов пневмококка, выделенных в г. Екатеринбурге, лидирующие позиции занимал 3 серотип [126].

Примечательно, что циркулирующие в г. Перми серотипы (6, 19, 23) по данным отечественной и зарубежной литературы отличаются повышенной устойчивостью к химиопрепаратам [13, 27].

Таким образом, учитывая рекомендации ВОЗ о необходимости определения тактики иммунизации с учетом особенностей ситуации в регионе, мы провели исследование, указывающее на доминирующие типы пневмококка, циркулирующие в нашем регионе и позволяющее определить вид специфического иммунобиологического препарата, максимально перекрывающего большую часть штаммов на данной территории.

Итак, наибольшего эпидемиологического эффекта у взрослых можно достичь при применении полисахаридной поливалентной пневмококковой вакцины, содержащей очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 серотипов, так как она перекрывает 86,6 % местных штаммов.

3.3.2. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, обуславливающие развитие пневмоний у ВИЧ - инфицированных пациентов

Для определения серотипов *S. pneumoniae*, обуславливающих развитие пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов, в Краевой клинической инфекционной больнице г. Перми было проведено исследование «случай–контроль». Группу «случай» составили 32 пациента с ВИЧ-инфекцией в 4А и 4Б стадиях заболевания, фазе прогрессирования, без антиретровирусной терапии с пневмониями (табл. 3.4).

В группу «контроль» были включены 32 ВИЧ-негативных пациента, госпитализированные в стационар с пневмониями. Группы «случай» и «контроль» были сопоставимы по диагнозу, полу.

Среди ВИЧ-позитивных лиц у 24 пациентов (75,1 %) была диагностирована неинвазивная пневмококковая пневмония, у 8 (24,9 %) развились осложнения: гнойный менингит у 5 человек (15,6 %), пневмококковый сепсис у 3 (9,3 %).

Таблица 3.4

Распределение ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с внебольничными пневмониями по полу и возрасту

Возраст (лет)	ВИЧ-позитивные пациенты группа «случай»				ВИЧ-негативные пациенты группа «контроль»			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
18-19	2	18,5 [18,2; 18,7]	3	18 [18; 18,5]	2	18,5 [18,2; 18,7]	3	19 [18,5; 19]
20-29	6	25,5 [24,2; 26,7]	3	26 [23; 26,5]	5	26 [24; 28]	5	24 [23; 25]
30-39	10	33 [32; 34]	8	33,5 [32,7; 34,5]	8	31,5 [30,7; 32,2]	6	35 [33,2; 36,5]
40 и старше	-	-	-	-	3	41 [40,5; 41,5]	-	-
ВСЕГО	18	30 [25,2; 33]	14	31 [21,5; 33,7]	18	30 [26; 32]	14	26,5 [21,5; 33,7]

От этих больных было получено 36 изолятов *S. pneumoniae*.

Большинство возбудителей выделено из мокроты (28), из СМЖ (5), из крови (3).

У ВИЧ-позитивных лиц было верифицировано 13 серотипов *S. pneumoniae*: в $27,7 \pm 7,5$ % случаев (10 чел.) из мокроты выделен 19А серотип, в $25,1 \pm 7,2$ % (5 чел.) – 23F, по $5,5 \pm 3,8$ % (2 чел) – 1,3, 4, 6А/В/С, 14, 19F. В $2,8 \pm 2,7$ % (1 чел.) были выделены 8, 11А/Д, 15А/Ф, 35F, 47F серотипы (рис. 3.24).

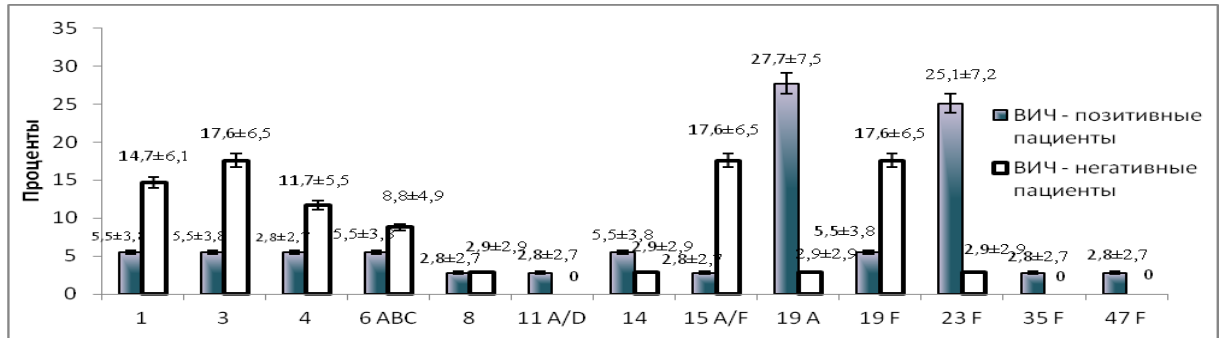


Рисунок 3.24. Серотипы/группы *S. pneumoniae*, выделенные у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов при внебольничных пневмониях (% ± m)

При инвазивных формах заболевания с развитием гнойного менингита чаще определялся 6А/В/С серотип – у 2 из 5 чел., в трех случаях верифицирован *S. pneumoniae* 23F. Примечательно, что по данным зарубежной литературы серотип 6АВС, встречается как один из семи доминирующих патогенов, циркулирующих в США, у другой неустойчивой в плане иммунодефицита группы – детей до 6 лет [268].

У 3 ВИЧ-позитивных пациентов был диагностирован пневмококковый сепсис. Генерализации инфекции способствовали 1 и 4 серотипы *S. pneumoniae*, что подтверждается и зарубежными данными, указывающими на развитие инвазивных форм, вызванных этими возбудителями [221].

Таким образом, по частоте встречаемости лидировали 19А и 23F серотипы ($27,7$ % ($t = 2,594$, $p = 0,011$) и $25,1$ % ($t = 2,401$, $p = 0,019$) соответственно), которые по данным отечественной и зарубежной литературы обладают повышенной устойчивостью к химиопрепаратам [13, 37].

В группе ВИЧ-негативных пациентов от 32 больных с внебольничными пневмониями получено 34 изолята возбудителя, так как в одном случае

наблюдалась диссеминация инфекции с поражением оболочек головного мозга, а в другом – развитие гнойного менингита и сепсиса.

При неинвазивных пневмониях у пациентов без ВИЧ-инфекции лидировали 3, 15AF и 19F серотипы, причем зарубежные авторы указывают на повышенную резистентность 19 F серотипа к антибактериальным препаратам [316], а также верифицированы 1, 4, 6A/B/C, 14, 19A и 23F серотипы (рис. 3.22).

У одного ВИЧ-негативного пациента с гнойным менингитом при исследовании ликвора выделен 15AF серотип (2,8 %), у другого (гнойный менингит и сепсис) в СМЖ обнаружен 8 серотип, а в крови – 6A/B/C, что указывает на возможность сочетанного поражения пневмококками различных серотипов и развития двух инвазивных форм инфекции.

В итоге у ВИЧ-негативных больных выявлено 10 серотипов *S. pneumoniae*: 1, 3, 4, 6A/B/C, 8, 14, 15 AF, 19A, 19F, 23F.

Таким образом, обращает на себя внимание тот факт, что у ВИЧ-позитивных пациентов пейзаж пневмококков, обусловивших развитие внебольничных пневмоний и их осложнений, несколько разнообразнее: 13 серотипов против 10 в группе ВИЧ-негативных пациентов. При этом в группе ВИЧ-позитивных пациентов доминировали 19A и 23F серотипы ($t = 2,594$, $p = 0,011$) и ($t = 2,401$, $p = 0,019$) соответственно).

Следовательно, серотипы *S. pneumoniae*, циркулирующие в группе ВИЧ-позитивных лиц, характеризуются высокой устойчивостью к антибактериальным препаратам, что может приводить к тяжелым поражениям легочной ткани, а также указывает на необходимость осуществления специфической профилактики у этих лиц.

Сопоставление серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих у пациентов с ВИЧ-инфекцией, с составом пневмококковых вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации, показало, что полисахаридная поливалентная пневмококковая 23-валентная вакцина, перекрывает большинство этих штаммов - 84,6 %, в сравнении с конъюгированными 13 (61,5 %) и 10 (46,1 %) валентными иммунобиологическими препаратами.

ГЛАВА 4

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ
ПАЦИЕНТОВ**

**4.1. Характеристика этиологической структуры пневмоний и
клинические проявления пневмококковой пневмонии у ВИЧ-
позитивных пациентов**

**4.1.1. Характеристика этиологической структуры пневмоний у ВИЧ-
позитивных пациентов**

Для характеристики этиологической структуры пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов проведено клинико-лабораторное обследование 2273 ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных, госпитализированных в краевую клиническую инфекционную больницу г. Перми в 2010–2013 гг. с диагнозом «внебольничная пневмония».

ВИЧ-позитивных пациентов с 4А и 4Б стадиями, фазой прогрессирования, в отсутствии АРТ и с количеством CD_4^+ -Т-лимфоцитов от 350 до 720 клеток в 1 мкл с поражением легочной ткани было 835 чел. ($36,7 \pm 1,0$ %). По половому составу среди больных - 467 мужчин ($55,9 \pm 1,7$ %) и 368 женщин ($44,1 \pm 1,7$ %), в возрасте от 18 до 46 лет (средний возраст 30 [26; 33] лет) (табл. 4.5). Преобладали больные в возрасте от 20 лет до 39 лет – 778 чел. ($93,2 \pm 0,8$ %).

Таблица 4.5

Распределение ВИЧ-позитивных пациентов с пневмониями по возрасту, полу

Возраст (лет)	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
18-19	8	18,5 [18; 19]	3	18 [18; 18,5]	11	18 [18; 19]
20-29	196	25 [24; 27]	159	26 [24; 28]	355	26 [24; 28]
30-39	234	32 [31; 34]	189	32 [31; 35]	423	32 [31; 35]
40-49	29	43 [41; 44]	7	43 [42,5; 44,5]	46	43 [41; 44,2]
ВСЕГО	467	30 [26; 33]	368	30 [26; 33]	835	30 [26; 33]

Пациенты с пневмониями без ВИЧ-инфекции составили 1438 чел. ($63,3 \pm 1,0 \%$), мужчин было 828 ($57,6 \pm 1,3 \%$), женщин - 610 ($42,4 \pm 1,3 \%$) в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст 50 [36; 64] года) (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Распределение ВИЧ-негативных пациентов с пневмониями по возрасту, полу

Возраст (лет)	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	Ме [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Ме [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Ме [Q ₁ ; Q ₃]
18-19	28	18 [18; 19]	5	18 [18; 19]	33	18 [18; 19]
20-29	96	25 [23; 26]	41	25 [23; 28]	137	25 [23; 26]
30-39	145	35 [32; 36]	82	32 [31; 35]	227	34 [31; 36]
40-49	177	44 [42; 47]	108	45 [42; 47]	285	44 [42; 47]
50-59	156	54 [52; 57]	101	54 [52; 58]	257	54 [52; 57]
60-69	138	64 [61; 65]	131	65 [64; 68]	269	64 [62; 67]
70 и >	88	71 [70; 72]	156	72 [71; 74]	230	71 [70; 74]
ВСЕГО	828	47 [35; 61]	610	53,5 [41; 67]	1438	50 [36; 64]

В группе пациентов без ВИЧ-инфекции возрастные категории отличались от ВИЧ-позитивных больных. Так, в возрасте от 20 года до 39 лет было 364 пациента ($25,4 \pm 1,1\%$ против $93,2 \pm 0,8 \%$). До 19 лет наблюдалось лишь 35 чел. ($2,2 \pm 0,4 \%$), остальную группу составляли лица старше 40 лет – 1041 чел. ($72,4 \pm 1,1 \%$).

При расшифровке этиологической структуры пневмоний в группе ВИЧ-позитивных пациентов у 159 чел. ($19,0 \pm 1,3 \%$) патогенной флоры в мокроте выявлено не было, так как у 131 чел. ($82,4 \pm 3,0 \%$) при госпитализации отсутствовал продуктивный кашель, а остальные 28 чел. ($17,6 \pm 3,0 \%$), принимали «какие-то» таблетки в связи с советами знакомых и родственников, вследствие чего микробиологическое исследование респираторного секрета имело заведомо отрицательный результат.

По вышеуказанным причинам, дальнейшая расшифровка этиологической структуры патологии легких в группе ВИЧ-позитивных пациентов проводилась у 676 человек. Поражение респираторного тракта, вызванное *M. tuberculosis*, выявлено у 245 ($36,2 \pm 1,8 \%$) пациентов, *S. pneumoniae* – у 204 ($30,1 \pm 1,7 \%$), *S. aureus* – у 148 ($21,8 \pm 1,5 \%$),

H. influenzae – у 39 ($5,7 \pm 0,8$ %), *S. pyogenes* – у 17 ($2,5 \pm 0,6$ %), *M. pneumoniae* – у 10 ($1,4 \pm 0,4$ %), *K. pneumoniae* – у 8 ($1,1 \pm 0,4$ %), *M. catarrhalis* – у 6 ($0,8 \pm 0,3$ %) (рис. 4.25).

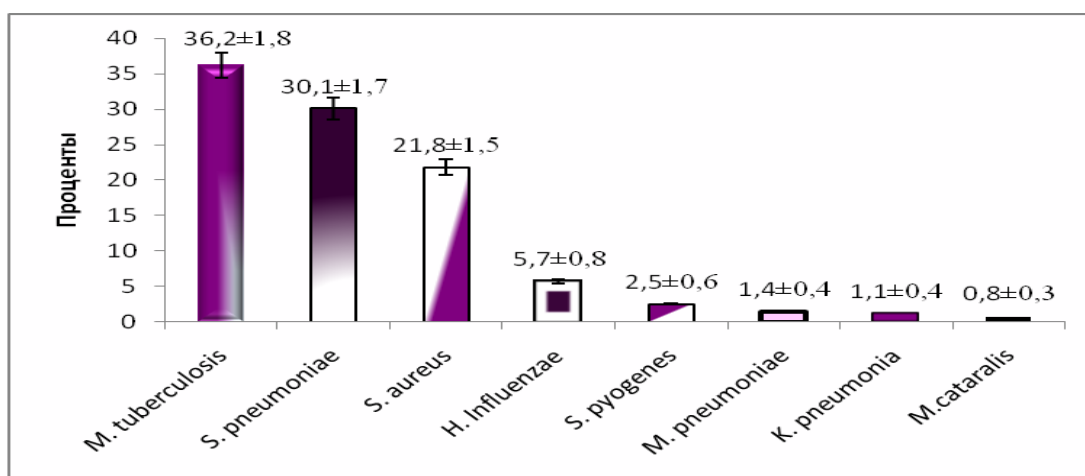


Рисунок 4.25. Этиологическая структура пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов (% ± m)

Примечательно, что у 79 чел. ($11,6 \pm 1,2$ %) встречались ассоциации патогенных микроорганизмов в мокроте, у 32 чел. ($4,7 \pm 0,8$ %) это были *S. pneumoniae* и *M. tuberculosis* и у 25 чел. ($3,6 \pm 0,7$ %) *M. tuberculosis* и *S. aureus*. Реже выявлены *M. tuberculosis* и *H. influenzae* – у 12 чел. ($1,7 \pm 0,4$ %), *S. pneumoniae* и *S. aureus* – у 6 чел ($0,8 \pm 0,3$ %), *S. aureus* и *H. influenzae* – у 4 чел ($0,5 \pm 0,2$ %). Следовательно, в группе ВИЧ-позитивных пациентов пневмококковый патоген в $5,6 \pm 0,8$ % случаев (38 чел.) определяется в ассоциации с другими агрессивными возбудителями, ухудшая течение патологии дыхательной системы.

У 77 чел. ($11,3 \pm 1,2$ %) при исследовании мокроты выявлены возбудители, для которых нехарактерно развитие бронхолегочного синдрома, что свидетельствовало о контаминации материала флорой верхних дыхательных путей. К таким микроорганизмам относились: *S. viridians*, *S. salivarius*, *S. milleri*, *S. epidermidis*, *S. oralis*, *Enterococcus spp.*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. albicans* (табл. 4.7).

Следует отметить, что при туберкулезном поражении легких количество CD₄⁺T-лимфоцитов варьировало от 50 до 670 клеток в 1 мкл (в среднем 425 [372,5; 462,5]), остальные виды патогенов выявлялись при больших показателях CD₄⁺-T-лимфоцитов – от 400 до 780 клеток в 1 мкл (в среднем 540 [510; 580] клеток).

Таблица 4.7

Виды условно-патогенных возбудителей, полученных при микробиологическом исследовании мокроты у ВИЧ-позитивных пациентов с пневмониями

Вид возбудителя	Абсолютное число (n = 77)	Удельный вес % ± m
<i>S. viridians</i>	11	14,3 ± 3,9
<i>S. salivarius</i>	10	12,9 ± 3,8
<i>S. milleri</i>	8	10,4 ± 3,4*
<i>S. mitis</i>	9	11,3 ± 3,6
<i>S. oralis</i>	6	7,7 ± 3,0*
<i>C. albicans</i>	17	22,0 ± 4,7
<i>C. tropicalis</i>	9	11,3 ± 3,6
<i>C. glabata</i>	4	5,2 ± 2,5*
<i>Enterobacter spp.</i>	3	3,9 ± 2,2*

* статистически достоверные (p < 0,05) различия с группой *C. albicans*

Данный факт подтверждается результатами работ отечественных исследователей, свидетельствующих о том, что в 98,6 % поражение дыхательной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов при снижении количества CD₄⁺-T- лимфоцитов крови до умеренной иммуносупрессии (350-500 клеток в 1 мкл) обусловлено бактериальными пневмониями [18].

Таким образом, при патологии легочной ткани у ВИЧ-позитивных пациентов в 4А и 4Б стадиях заболевания лидирующие позиции этиологических агентов занимают: *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *H. influenzae*, а при исключении туберкулезной этиологии пневмоний доминирующая позиция приходится на пневмококковые поражения легких – 47,3 ± 2,4 % (t = 12,05; p = 0,001).

Также выяснено, что *M. pneumoniae* и *K. pneumoniae* вызывают пневмонии у данных пациентов относительно редко (1,4 % и 1,1 % соответственно). У 11,6 % больных регистрируется ассоциация патогенных

микроорганизмов и более чем у 11,3 % в мокроте определяются условно-патогенные возбудители, для которых нехарактерно развитие бронхолегочного синдрома.

При расшифровке этиологической структуры внебольничных пневмоний в группе ВИЧ-негативных пациентов поражение респираторного тракта, не выясненной этиологии составило $73,2 \pm 1,1$ % (1052 чел.). При более детальном исследовании было установлено, что 417 чел. ($39,6 \pm 1,2$ %) были госпитализированы в 1–2 день заболевания с отсутствием продуктивного кашля, а 472 чел. ($44,9 \pm 1,3$ %) поступили в стационар на 3–4 день болезни, после приема антибактериальных препаратов в течение 1–3 дней по назначению участкового врача или методом самолечения. У 163 чел. ($15,5 \pm 0,9$ %) исследование мокроты не было осуществлено из-за несоблюдения правил забора образца, либо отказа участия пациентов в исследовании.

Таким образом, этиологическая расшифровка поражения респираторного тракта была проведена у 386 пациентов этой группы. Пневмония, вызванная *S. pneumoniae* выявлена у 96 ($24,9 \pm 2,2$ %), госпитализированных пациентов, *S. aureus* – у 61 ($15,8 \pm 1,8$ %), *M. pneumoniae* – у 57 ($14,8 \pm 1,8$ %), *H. influenzae* – у 43 ($11,1 \pm 1,5$ %), *K. pneumoniae* – у 37 ($9,6 \pm 1,4$ %), *S. pyogenes* – у 34 ($8,8 \pm 1,4$ %), и *M. catarrhalis* – у 19 ($4,9 \pm 1,0$ %). *M. tuberculosis* – у 39 ($10,1 \pm 1,5$ %) (рис. 4.26).

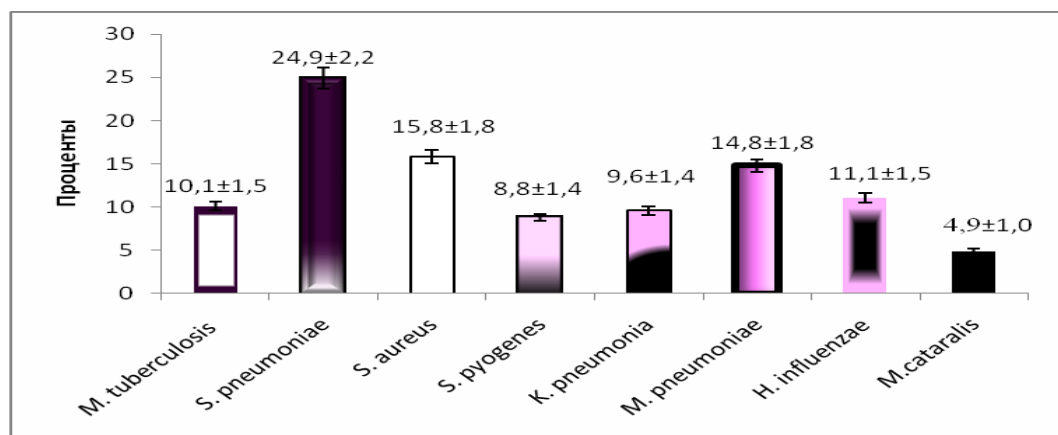


Рисунок 4.26. Этиологическая структура пневмоний
у ВИЧ-негативных пациентов (% \pm m)

Следует отметить, что ассоциаций патогенных микроорганизмов в мокроте у ВИЧ-негативных пациентов выявлено не было. Контаминации материала флорой верхних дыхательных путей с выделением *C. albicans* наблюдались лишь у 3 чел ($0,7 \pm 0,4$ %).

В группе ВИЧ-положительных пациентов с пневмококковыми пневмониями была выявлена более поздняя обращаемость за медицинской помощью в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами: с 5-6 дня 75,9 % против 35,7 % ($t = 6,732$, $p = 0,000$) случаев соответственно (табл. 4.8).

Таблица 4.8

Обращаемость за медицинской помощью ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов с пневмококковыми пневмониями (% \pm m)

День обращения	ВИЧ-положительные пациенты (n = 204)		ВИЧ-негативные пациенты (n = 86)	
	абс.	% \pm m	абс.	% \pm m
1–2 день	11	5,4 \pm 1,6*	13	15,5 \pm 3,9
3–4 день	38	18,7 \pm 2,7*	42	48,8 \pm 5,5
5–6 день	87	42,6 \pm 3,5*	23	26,2 \pm 4,8
7 и более день	68	33,3 \pm 3,3*	8	9,5 \pm 3,2

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия между группами

В группе ВИЧ-негативных пациентов обнаружены те же патогены, что и у пациентов с ВИЧ-инфекцией, однако доминировали *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *M. pneumoniae*. В отечественной литературе ведущими этиологическими агентами внебольничных пневмоний в терапевтических отделениях принято считать *S. pneumoniae*, на долю *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* отводится около 25 %, а роль *S. aureus* подчеркивается в отделениях интенсивной терапии, куда пациенты госпитализируются с тяжелой пневмонией [158]. В то же время авторы допускают, что этиологическая структура пневмоний может различаться в зависимости от тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии.

В группе пациентов без ВИЧ-инфекции пневмококковые пневмонии регистрировались в 1,2 раза реже, а легочная патология, вызванная *M. tuberculosis*, занимает лишь 5 позицию по частоте (10,1 %) из встречаемых

этиологических агентов, что указывает на необходимость сохранения настороженности в плане одной из самых распространенных инфекций дыхательных путей.

В результате изучения этиологической структуры бактериальных пневмоний у ВИЧ-положительных пациентов среди поражений легочной ткани нетуберкулезной этиологии установлена доминирующая позиция пневмококковой пневмонии ($47,3 \pm 2,4 \%$), требующая более детального изучения ее клинических проявлений, а также выявлена поздняя госпитализация пациентов (с 5–6 дня заболевания) в $75,9 \%$ случаев.

4.1.2. Клинические проявления пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* у ВИЧ-положительных пациентов

После определения этиологической структуры возбудителей у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных больных для установления клинических особенностей течения пневмококковой пневмонии проведено исследование «случай–контроль», включившее 142 чел., где пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по диагнозу, полу, возрасту, срокам госпитализации.

Группа «случай» состояла из 71 ВИЧ-положительного пациента с 4А стадией заболевания, в фазе прогрессирования и отсутствием АРТ. Из них 39 мужчин ($54,9 \pm 5,9 \%$) и 32 женщины ($45,1 \pm 5,9 \%$) (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Распределение ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов с пневмококковыми пневмониями по полу и возрасту

Возраст (лет)	Группа «случай»				Группа «контроль»			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]
18–19	3	19 [18,5; 19]	3	19 [18,5; 19]	3	19 [18,5; 19]	2	18,5 [18,2; 18,7]
20–29	11	28 [27,5; 29]	10	26,5 [23,5; 28]	12	27,5 [26,5; 28,2]	10	26,5 [21; 28]
30–39	16	31 [31; 34]	17	35 [31; 35]	17	31 [31; 34]	16	35 [32; 36]
40–49	9	45 [44; 47]	2	44 [43; 45]	9	45 [43; 47]	2	44 [43; 45]
ВСЕГО	39	31 [28,2; 38,7]	32	31 [26,7; 35]	41	31 [28; 36]	30	32 [27,2; 35]

* статистически достоверные различия между группами отсутствуют ($p > 0,05$)

Следует отметить, что в группе «случай» все 71 чел. злоупотребляли

никотином, 69 чел. ($97,2 \pm 1,9 \%$) регулярно употребляли инъекционные психоактивные вещества до заболевания, 2 чел. ($2,8 \pm 1,9 \%$) указывали на этот факт в анамнезе жизни.

Группа «контроль» включала 71 пациента без ВИЧ-инфекции: 41 мужчина ($57,7 \pm 5,9 \%$) и 30 женщин ($42,3 \pm 5,9 \%$), пациенты отрицали прием психоактивных веществ, злоупотребляли никотином 46 чел. ($64,8 \pm 5,6 \%$).

У всех ВИЧ-положительных пациентов от момента инфицирования ВИЧ прошло от 7 до 12 лет, количество CD_4^+ -Т-лимфоцитов варьировало от 350 до 590 клеток в 1 мкл – в среднем 500 [460; 530] (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Количество CD_4^+ -Т-лимфоцитов у ВИЧ-положительных пациентов с 4А стадией заболевания, фазой прогрессирования, при пневмококковых пневмониях

Кол-во в 1 мкл	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
350-450	16	415 [357,5; 450]
451-550	46	510 [472,5; 530]
551 -650	9	570 [570; 590]
ВСЕГО	71	500 [460; 530]

Вирусная нагрузка в данной группе варьировала от 500 до 60 000 копий/мл (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Количество РНК ВИЧ у ВИЧ-положительных пациентов с 4А заболевания при пневмококковых пневмониях

Кол-во (копии/мл)	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
500–15 000	30	12050 [7275; 14350]
15 001–30 000	26	20800 [18025; 24200]
30 001–45 000	11	43000 [39550; 43750]
45 001–60 000	4	58700 [57650; 59325]
ВСЕГО	71	17200 [13300; 27500]

Таким образом, пневмококковые пневмонии в $78,9 \pm 4,8 \%$ случаев регистрировались у ВИЧ-положительных пациентов с уровнем РНК ВИЧ от 500 до 30 000 копий/мл, в среднем 17 200 [13300; 27500] при количестве CD_4^+ -Т-лимфоцитов, соответствующем умеренно выраженной иммуносупрессии –

500 [460; 530]. Клинических проявлений легочной патологии, вызванной *S. pneumoniae*, у пациентов с глубоким иммунодефицитом и количеством CD4⁺-Т лимфоцитов крови менее 200 клеток/мкл в обследованной нами группе не было выявлено.

Анализ клинического течения (табл. 4.12) пневмококковых пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов позволил установить следующие проявления: заболевание начиналось остро, с выраженным синдромом интоксикации при подъеме температуры выше 38 °С у 54 чел. (76,0 ± 5,1 %). С первых дней заболевания присутствовал сухой кашель и кашель с мокротой. Все пациенты отмечали выраженную слабость.

Таблица 4.12

Клинико-лабораторная характеристика пневмоний,
вызванных *S. pneumoniae*, у ВИЧ-позитивных (группа «случай»)
и ВИЧ-негативных (группа «контроль») пациентов (% ± m)

Клинические проявления	Группа «случай» (n = 71)		Группа «контроль» (n = 71)	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m
Кашель: сухой; с мокротой	32	45,1 ± 5,9	36	50,7 ± 5,9
	39	54,9 ± 5,9	35	49,3 ± 5,9
Боли в грудной клетке	43	60,5 ± 5,8*	12	16,9 ± 4,4
Притупление перкуторного звука	49	69,0 ± 5,5	39	54,9 ± 5,9
Аускультация легких: сухие хрипы; влажные хрипы; шум трения плевры.	52	73,2 ± 5,3	59	83,0 ± 4,5
	38	53,5 ± 5,9*	21	29,6 ± 5,4
	12	16,9 ± 4,4*	2	2,8 ± 2,0
Тахипноэ до 23; более 24 в мин	38	53,6 ± 5,9*	52	73,2 ± 5,2
	33	46,4 ± 5,9*	19	26,7 ± 5,2
Гипотония (систолическое АД < 90 мм рт. ст.)	20	28,1 ± 3,9*	9	12,6 ± 3,9
SaO ₂ крови < 92 %	18	25,3 ± 5,2*	3	4,2 ± 2,3
С- реактивный белок > 50 мг/л	69	97,1 ± 1,9*	58	81,6 ± 4,5
Рентгенография органов грудной клетки: поражение одностороннее; поражение двустороннее; поражение двух сегментов одного легкого; долевая пневмония;	42	59,2 ± 5,8*	57	80,3 ± 4,7
	25	35,2 ± 5,7*	14	19,7 ± 4,7
	31	43,7 ± 5,9*	9	12,6 ± 3,9
	8	11,2 ± 3,7*	2	2,8 ± 2,0
Наличие плеврального выпота	19	26,7 ± 5,2*	4	5,6 ± 2,7
Летальный исход	14	19,7 ± 4,7*	1	1,4 ± 1,3

* статистически достоверные (p < 0,05) различия между группами

Заболевание проявлялось тяжелым поражением органов дыхания с выраженной острой дыхательной недостаточностью (табл. 4.12). В $46,4 \pm 5,9$ % случаев выявлено тахипноэ более 24 дыхательных движений в минуту, в $35,2 \pm 5,7$ % диагностирована двусторонняя патология дыхательной системы, в $43,7 \pm 5,9$ % зарегистрировано поражение двух и более сегментов одного легкого (полисегментиты), либо доленое затемнение при рентгенологическом исследовании.

При аускультации более чем у половины заболевших выслушивались влажные хрипы, причем у $29,6 \pm 5,4$ % (у 21 чел.) они сочетались с сухими. Более чем у одной пятой обследованных пациентов патологический процесс распространялся на плевру (плевропневмония) с развитием сухого (фибринозного) плеврита, который спонтанно рассасывался на фоне антибактериальной терапии. У трети больных $25,3 \pm 5,2$ % наблюдалось снижение $\text{SaO}_2 < 92$ % и нестабильность гемодинамики. У подавляющего числа обследованных острая фаза воспаления характеризовалась подъемом С-реактивного белка более 50 мг/л, при средних его показателях - 107 [100; 112] мг/л. Установлено наличие сильной корреляционной связи между тяжестью инфекционного процесса и ростом указанного белка крови ($r=0,630$, $p=0,000$).

У $29,6 \pm 5,4$ % (21 чел.) выявлены осложнения при поражении дыхательной системы: в $15,4 \pm 4,2$ % случаев (11 чел.) течение заболевания осложнилось пульмогенным сепсисом, в $7,0 \pm 3,0$ % (5 чел.) – отеком легких, в $8,4 \pm 3,2$ % случаев (6 чел.) – гнойным менингитом и менингоэнцефалитом, в $5,6 \pm 2,7$ % (4 чел.) – отеком мозга. Следует отметить, что все осложнения наблюдались у пациентов при снижении CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови ниже 550 клеток в 1 мкл.

У $19,7 \pm 4,7$ % (14 чел.) в группе «случай» зарегистрированы летальные исходы. При патоморфологическом исследовании в легочной ткани умерших определялись участки некроза и карнификации, абсцедирование, развитие гангрены, а так же фибринозно-гнойный плеврит и эмпиема плевры.

Для демонстрации тяжести течения пневмококковой пневмонии с развитием осложнений и летальным исходом приводим клинический пример заболевания у ВИЧ-позитивного пациента (рис. 4.27):

Больной В., 25 лет (№ 7217), поступил ГБУЗ ПК ККИБ г. Перми 06.10.2012. Диагноз ВИЧ-инфекция установлен в 2010 году, заражение произошло половым путем.

Болен с 26.09.12, беспокоили кашель, одышка, боли в грудной клетке, температуру не измерял, не лечился. Состояние значительно ухудшилось 6.10.2012, усилилась одышка. Пациент госпитализирован.

При поступлении в отделение интенсивной терапии: состояние пациента тяжелое, кожные покровы бледные, акроцианоз, «мраморный» рисунок кожи конечностей, пальпируются все группы мелких периферических лимфатических узлов, эластичных, не спаянных с окружающими тканями.

Грудная клетка обычной формы. Перкуторный звук притуплен слева в нижних отделах, там же при аускультации выслушивается ослабленное дыхание, крепитация, шум трения плевры; справа выслушиваются влажные хрипы. Частота дыхательных движений (ЧДД) 24–26 в мин. Границы сердца в пределах нормы. Пульс на лучевых артериях удовлетворительных качеств, симметричный, 100–110 в мин., АД 80/50 мм рт. ст. Тоны сердца глухие, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень +2 см от края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, селезенка пальпируется у края реберной дуги. Менингеальные симптомы отрицательные. В этот же день пациент переведен на ИВЛ аппаратом Chirolong в режиме CMV, с параметрами МОД 8,6л/мин, ДО 480мл, ЧД 18 в мин. SaO₂ 89%.

ОАК: эр/ц $4,28 \times 10^{12}/л$, Нв 128 %, тр/ц $150 \times 10^9/л$, л/ц $2,4 \times 10^9/л$, нейтрофилы: миелоциты 3 %, юные 1 %, п. 23 %, с 25 %, лимфоц. 34 %, моноц. 13 %, пл. кл. 1 %, СОЭ 38 мм/ч. ОАМ: уд. вес 1,015, белок 2,1 г/л, сахар – отр., единичные лейкоциты, эритроциты, гиалиновые и зернистые

цилиндры. Количество CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови 540 клеток в 1 мкл.

Рентгенография органов грудной клетки: двусторонняя пневмония, экссудативный плеврит слева.

Посев мокроты на *M. tuberculosis* – отрицательный

При бактериологическом исследовании мокроты и крови выделены *S. pneumoniae* 10^7 в 1 мл.

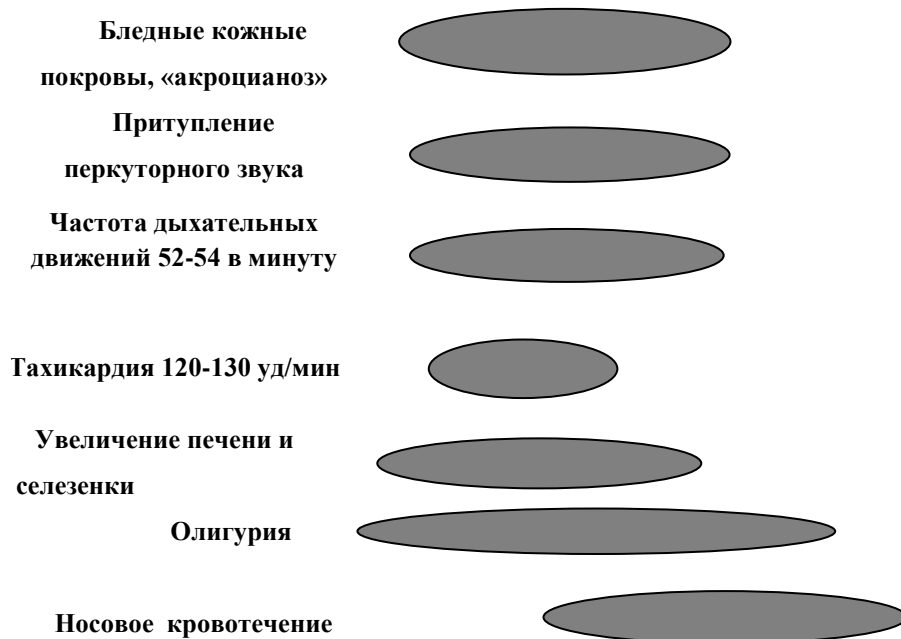
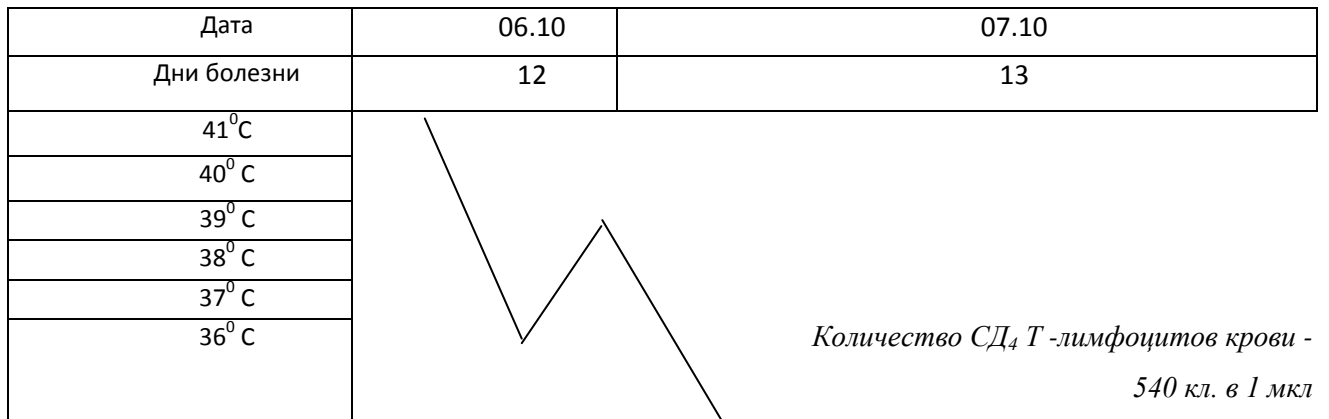


Рисунок 4.27. Температурный лист больного В.

Диагноз: ВИЧ-инфекция, 4А стадия, фаза прогрессирования, без АРТ. Септический шок, СПОН; двусторонняя деструктивная пневмония.

Получал лечение: антибактериальные препараты, антимикотики, внутривенную инфузию глюкозо-солевыми растворами, посиндромную терапию.

На фоне лечения отмечается ухудшение состояния: упорная головная боль, рвота, снижение уровня сознания, носовые кровотечения, появление гематом в местах инъекций, ЧДД 52–54 в мин, АД 60/40 мм рт. ст., ЧСС 120-130 в мин., положительные менингеальные симптомы.

07.10.2012 в 02.25 на фоне нестабильной гемодинамики зафиксирована остановка кровообращения, диагностирована биологическая смерть.

***Диагноз:** ВИЧ-инфекция, 4А стадия, фаза прогрессирования, без АРТ. Септический шок, СПОН; двусторонняя деструктивная пневмония, отек легких, острая печеночно - почечная недостаточность. Отек мозга. ДВС-синдром.*

У больных без ВИЧ-инфекции заболевание также начиналось остро, с температурой выше 38 °С у 67,6 % (48 чел.), появлением непродуктивного и продуктивного кашля (50,75 и 49,3 % соответственно). Все госпитализированные указывали на наличие слабости (табл. 4.12).

Выраженная одышка развивалась лишь у одной четвертой ($t = 1,996$; $p = 0,047$), боли в грудной клетке у одной шестой обследованных ($t = 5,954$; $p = 0,001$). Поражение двух сегментов при односторонней патологии легкого отмечалось значительно реже, чем в предыдущей группе – в 3,4 раза ($t = 4,391$; $p = 0,001$), долевая пневмония диагностирована в 4 раза реже ($t = 1,989$; $p = 0,049$), а односторонняя пневмония в 1,3 раза чаще ($t = 2,812$; $p = 0,006$), двустороннее поражение легких выявлялось в 1,7 раза реже ($t = 2,101$; $p = 0,037$). Притупление перкуторного звука определялось более чем у половины пациентов, а сочетание сухих и влажных хрипов у одной восьмой. Плевральный выпот диагностирован лишь у 5,6 % ($t = 3,566$; $p = 0,001$). Дыхательная недостаточность, проявляющаяся снижением $\text{SaO}_2 < 92$ %, наблюдалась лишь у 4,2 % ($t = 2,727$; $p = 0,007$), нестабильность гемодинамики выявлялась редко, у одной восьмой обследованных. Подъем С – реактивного белка выше 50 мг/л регистрировался лишь у 81,6 % ($t=3,09$, $p=0,002$), при средних показателях 75 [72; 80] мг/л. Реже зарегистрированы осложнения: сепсис у 2,8 % ($t=2,161$; $p = 0,008$) и отек легких у 1,4 %

($t=2,161$; $p = 0,095$) больных. Вторичных гнойных менингитов, развития отека мозга у ВИЧ-негативных пациентов выявлено не было ($t = 2,488$; $p = 0,014$) и ($t = 1,960$; $p = 0,042$). Летальный исход наблюдался у 1,4 % (1 чел.) ($t = 3,178$; $p = 0,001$), при этом патоморфологически отмечались фибринозно-гнойная пневмония и плеврит. Гангрены, некроза легочной ткани не было.

Итак, у больных обеих групп наблюдался ряд одинаковых клинических признаков, указывающие на вероятность развития внебольничной пневмонии: острое начало заболевания, слабость, кашель, притупление перкуторного звука, при аускультации выслушивались сухие и влажные хрипы.

Однако, у ВИЧ-позитивных пациентов представленная клиническая характеристика нарушений со стороны органов дыхания свидетельствовала о статистически достоверном различии в тяжести течения заболевания: выраженной одышке ($t = 2,226$; $p = 0,028$), поражении большего объема легочной ткани одного легкого ($t = 4,391$; $p = 0,001$, а также более часто диагностировавшихся двусторонней патологии ($t = 2,101$; $p = 0,037$) и плеврита ($t = 3,580$; $p = 0,001$). При снижении количества CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови ниже 550 клеток в 1 мкл, выявлено развитие тяжелой дыхательной недостаточности, характеризующейся снижением $SaO_2 < 92$ % ($t = 2,934$; $p = 0,004$) и нестабильностью гемодинамики, развитием осложнений, приводящих к летальному исходу ($t = 3,718$; $p = 0,001$).

Таким образом, опорными клиническими симптомокомплексами патологии дыхательной системы, вызванной *S. pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов в 4А и 4Б стадиях заболевания для установления диагноза являются:

- развитие синдрома легочного инфильтрата, с острым началом;
- высокая температура;
- появление кашля, одышки и тахикардии;
- полисегментарное или доленое затемнение легочной ткани.

При отсутствии критического снижения показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови (>200 клеток в 1 мкл) характерно:

- двустороннее поражение легочной ткани в $35,2 \pm 5,7$ %;
- синдром плеврального выпота в $26,7 \pm 5,2$ %;
- раннее развитие дыхательной недостаточности в $25,3 \pm 5,2$ %;
- высокие показатели С - реактивного белка в $97,1 \pm 1,9$ % и его корреляционная связь с тяжестью инфекционного процесса ($r=0,630$, $p=0,000$);

- появление осложнений у $29,6 \pm 5,4$ % пациентов: тяжелый сепсис (у $15,4 \pm 4,2$ %), отек легких (у $7,0 \pm 3,0$ %), гнойный менингоэнцефалит (у $8,4 \pm 3,2$ %), отек мозга (у $5,6 \pm 2,7$ %);

- летальные исходы в $19,7 \pm 4,7$ %.

Указанные особенности течения пневмококковой пневмонии у ВИЧ-положительных пациентов при умеренном иммунодефиците требуют обязательного проведения у них специфической профилактики инфекции, вызванной *S. pneumoniae*.

4.2. Характеристика этиологической структуры менингитов и клинические проявления менингита, вызванного *S. pneumoniae* у ВИЧ-положительных пациентов

4.2.1. Характеристика этиологической структуры менингитов у ВИЧ-положительных пациентов

Для характеристики этиологической структуры поражения нервной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией проведено клиничко-лабораторное обследование 1349 ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных больных, с поражением центральной нервной системы, госпитализированных в краевую клиническую инфекционную больницу г. Перми в 2000–2015 гг.

ВИЧ-положительные пациенты составили 446 чел ($33,0 \pm 1,2$ %), с 4А, 4Б и 4В стадиями, в фазе прогрессирования, в отсутствии АРТ, с количеством CD_4^+ -Т-лимфоцитов от 50 до 759 клеток в 1 мкл. Среди больных было 229

мужчин ($51,3 \pm 2,3 \%$) и 217 женщин ($48,7 \pm 2,3 \%$), в возрасте от 21 до 43 лет (средний возраст $27,2 [22; 33,5]$ лет).

У $61,2 \pm 2,3 \%$ (273 чел.) с 4Б и 4В стадиями заболевания, в фазе прогрессирования, с количеством CD_4^+ Т-лимфоцитов от 50 до 286 клеток (глубокий иммунодефицит) наблюдались серьезные менингиты. Они были вызваны *M. tuberculosis* – $18,6 \pm 2,3 \%$ (51 чел.), *Toxoplasma gondii* – $15,3 \pm 2,1 \%$ (42 чел.), ЦМВ – $12,4 \pm 1,9 \%$ (34 чел.), *Cryptococcus neoformans* – $7,6 \pm 1,6 \%$ (21 чел.), *Treponema pallidum* $5,4 \pm 1,3 \%$ (15 чел.), а также отмечались при злокачественных новообразованиях – $4,3 \pm 1,2 \%$ (12 чел.). В $35,8 \pm 2,9 \%$ (98 чел.) случаев этиологический агент выявить не удалось.

Гнойные менингиты составили $38,8 \pm 2,3 \%$ (173 чел.), наблюдались в 4А стадии, в фазе прогрессирования, с количеством CD_4^+ -Т-лимфоцитов от 350 до 520 клеток. В 144 случаях возбудителями были *S. aureus* у $45,1 \pm 3,7 \%$ (65 чел.), *S. pneumoniae* у $32,6 \pm 3,5 \%$ (47 чел.), *E. coli* у $16,7 \pm 2,8 \%$ (24 чел), *H. influenzae* у $2,8 \pm 1,2 \%$ (4 чел), *S. epidermidis* у $1,4 \pm 0,8 \%$ (2 чел.), *K. pneumoniae* у $1,4 \pm 0,8 \%$ (2 чел.) (рис. 4.28). В $16,8 \pm 2,8 \%$ (29 чел.) причина заболевания не установлена.

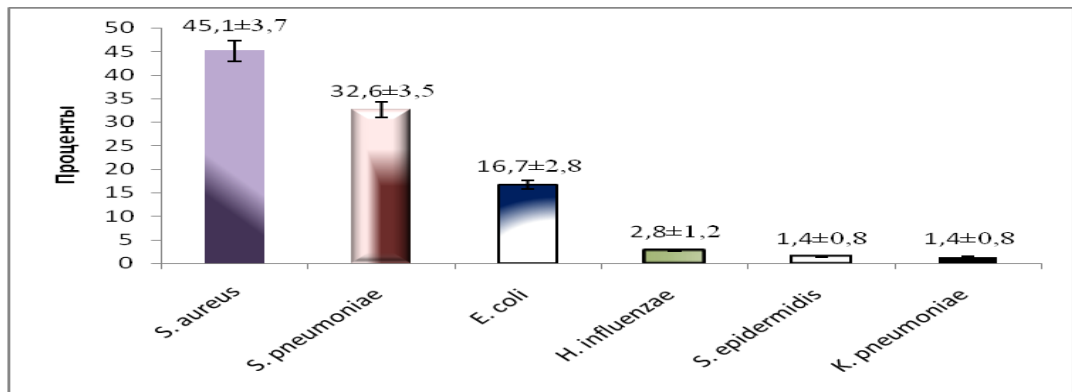


Рисунок 4.28. Этиологическая структура гнойных бактериальных менингитов у ВИЧ-позитивных пациентов (% ± m)

Среди гнойных менингитов поражение ЦНС, вызванное *S. pneumoniae*, по частоте регистрировалось на втором месте, уступая лишь стафилококковому возбудителю ($p = 0,029$). Показатели CD_4^+ -Т-лимфоцитов при пневмококковом менингите соответствовали умеренно выраженной иммуносупрессии (табл. 4.13).

Количество CD₄⁺-Т-лимфоцитов у ВИЧ-позитивных пациентов при менингитах, вызванных *S. pneumoniae*

Кол-во в 1 мкл	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
350-450	8	395 [375; 425]
451-550	22	520 [500; 530]
551-650	17	590 [570; 620]
ВСЕГО	47	530 [495; 575]

ВИЧ-негативные пациенты составили 903 чел ($67,0 \pm 1,2$ %). Среди больных было 512 мужчин ($56,7 \pm 1,6$ %) и 391 женщина ($43,3 \pm 1,6$ %), в возрасте от 21 до 67 лет (средний возраст 41,4 [38; 47] лет). Серозные менингиты имели место у $81,2 \pm 1,4$ % (734 чел.). После этиологической расшифровки был диагностирован клещевой энцефалит в $32,1 \pm 1,7$ % случаев (236 чел.), энтеровирусная инфекция – $26,9 \pm 1,6$ % (198 чел.), лептоспироз – $8,5 \pm 1,0$ % (63 чел.), туберкулез – $4,3 \pm 0,7$ % (32 чел.), герпетическая инфекция, вызванная *H. zoster* и ЦМВ – $15,3 \pm 1,3$ % (113 чел.), злокачественные новообразования – $4,4 \pm 0,7$ % (39 чел.). В $7,2 \pm 0,9$ % случаев (53 чел.) этиологический агент выявить не удалось.

Гнойные менингиты составили $18,8 \pm 1,4$ % (169 чел.), у $19,5 \pm 3,0$ % (33 чел.) этиологический агент выявить не удалось. Поражение ЦНС у 136 чел было вызвано *N. meningitidis* в $57,3 \pm 3,8$ % случаев (78 чел.), *S. pneumoniae* – $25,0 \pm 3,3$ % (34 чел), *H. influenzae* – $8,8 \pm 2,1$ % (12 чел.), *S. aureus* – $5,9 \pm 1,8$ % (8 чел.), *E. coli* – $1,5 \pm 0,9$ % (2 чел.), *K. pneumoniae* – в $1,5 \pm 0,9$ % (2 чел.) (рис. 4.29).

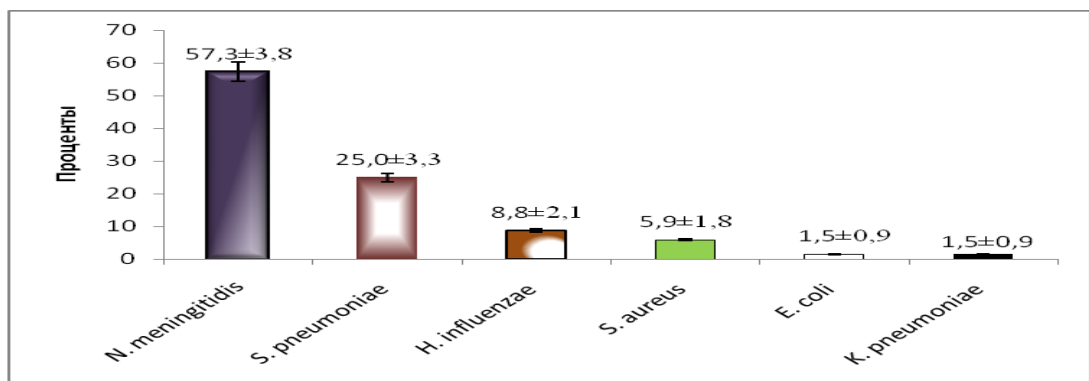


Рисунок 4.29. Этиологическая структура гнойных бактериальных менингитов у ВИЧ-негативных пациентов (% ± m)

Таким образом, среди бактериальных гнойных менингитов неменингококковой этиологии преобладал менингит, вызванный *S. pneumoniae*, который выявлялся у одной пятой больных с поражением ЦНС.

Следует отметить, что в установленной этиологической структуре гнойных бактериальных менингитов у ВИЧ-положительных пациентов значимую долю – $32,6 \pm 3,5$ % имел *S. pneumoniae*, доля *S. aureus* составила $45,1 \pm 3,7$ %, что можно объяснить активным внутривенным употреблением психоактивных веществ. Также в данной группе пациентов следует подчеркнуть наличие условно-патогенного возбудителя *S. epidermidis*, приводящего к поражению ЦНС.

4.2.2. Клинические проявления менингита, вызванного *S. pneumoniae* у ВИЧ-положительных пациентов

После выявления этиологической структуры гнойных менингитов для определения особенностей течения пневмококковой инфекции с поражением нервной системы проведено исследование «случай–контроль». Группа «случай» состояла из 33 ВИЧ-положительных пациентов, имевших 4А стадию заболевания, фазу прогрессирования, в отсутствие АРТ. Из них 17 (51,5 %) мужчин, 16 (48,5 %) женщин, средний возраст был 32 [30; 34] года (табл. 4.14).

Таблица 4.14

Распределение ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов с пневмококковым менингитом по полу и возрасту

Возраст (лет)	ВИЧ-положительные пациенты (n = 33)				ВИЧ-негативные пациенты (n = 33)			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	Абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]
20–29	6	27,5 [26,2; 28,7]	2	27 [26,5; 27,5]	4	27 [26,7; 27]	2	27 [26; 28]
30–39	11	34 [32; 35]	14	32,5 [31; 34]	15	34 [31,5; 35,5]	12	32,5 [31; 34,2]
ВСЕГО	17	32 [29; 35]	16	32 [30,7; 34]	19	32 [30; 35]	14	32 [30,2; 34]

* статистически достоверные различия между группами отсутствуют ($p > 0,05$)

Группа «контроль» состояла из 33 пациентов без ВИЧ-инфекции, из них 19 (57,6 %) мужчин, 14 (42,4 %) женщин, средний возраст пациентов – 32 [30; 35] лет, то есть группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Показатели CD₄⁺-Т-лимфоцитов крови в группе «случай» варьировали от 550 до 360 клеток в 1 мкл, в среднем 510 [480; 550] (табл. 4.15).

Таблица 4.15

Количество CD₄⁺-Т-лимфоцитов у ВИЧ-позитивных пациентов с менингитом, вызванным *S. pneumoniae*

Кол-во в 1 мкл	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
350-450	3	375 [367,5; 412,5]
451-550	30	515 [480; 550]
ВСЕГО	33	510 [480; 550]

В анамнезе у 69,6 ± 8,0 % (23 чел.) ВИЧ-позитивных пациентов имелись хронические бактериальные поражения ЛОР-органов: синуситы, отиты, гаймориты, у 21,2 ± 7,1 % (7 чел.) – черепно-мозговые травмы и ушибы мозга, у 9,0 ± 5,0 % пациентов указаний на хроническую патологию и наличие травм не было. Следует отметить, что 81,8 ± 6,7 % (27 чел.) злоупотребляли никотином, 24,2 ± 7,5 % (8 чел.) – алкоголем.

Вирусная нагрузка в данной группе варьировала от 15000 до 60000 копий/мл, в среднем 32900 [27400; 59300] (табл. 4.16).

Таблица 4.16

Количество РНК ВИЧ у ВИЧ-позитивных пациентов с менингитом, вызванным *S. pneumoniae*

Кол-во (копии/мл)	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
15 001–30 000	11	18300 [15750; 26200]
30 001–45 000	16	35400 [32075; 42850]
45 001–60 000	6	50600 [47675; 56750]
ВСЕГО	33	32900 [27400; 59300]

В группе ВИЧ-негативных пациентов в анамнезе у 48,8 ± 8,7 % (16 чел.) также имелись хронические бактериальные поражения ЛОР-органов: синуситы, отиты, гаймориты ($t = 3,070$; $p = 0,079$), у 9,0 ± 5,0 % (3 чел.) черепно-мозговые травмы и ушибы мозга ($t = 1,891$; $p = 0,169$). Злоупотребляли никотином 66,6 ± 8,2 % (22 чел.), алкоголем – 12,1 ± 5,7 % (4

чел.) ($t = 1,984$; $p = 0,159$ и $t = 1,632$; $p=0,201$ соответственно). Таким образом, по наличию сопутствующей хронической патологии и вредным привычкам группы были сопоставимы.

В группе «случай» у всех пациентов заболевание начиналось с общепаразитарного синдрома: подъем температуры выше $38\text{ }^{\circ}\text{C}$, слабость, сниженный аппетит, вялость. Общемозговые симптомы включали в себя интенсивную, распирающего характера, головную боль, повторную рвоту, светобоязнь, нарушение сознания. Нестабильность гемодинамики выявлена более чем у половины обследованных при средних показателях систолического АД $99,2 \pm 5,9$ мм рт. ст., нарушение микроциркуляции в виде бледности кожных покровов у $84,8 \pm 6,2\%$ (табл. 4.17).

Таблица 4.17

Клинико-лабораторная характеристика пневмококкового менингита у ВИЧ-позитивных (группа «случай») и ВИЧ-негативных пациентов (группа «контроль») ($\% \pm m$)

Клинические проявления	Группа «случай» (n = 33)		Группа «контроль» (n = 33)		
	абс.	$\% \pm m$	абс.	$\% \pm m$	
Головная боль	33	$100 \pm 0,6$	30	$90,9 \pm 5,0$	
Светобоязнь	31	$93,9 \pm 4,1$	29	$87,8 \pm 5,6$	
Бледность кожных покровов	28	$84,8 \pm 6,2$	23	$69,6 \pm 8,0$	
Тошнота, рвота	32	$96,9 \pm 3,0$	30	$90,9 \pm 5,0$	
Спутанность, дезориентация, нарушение сознания	14	$42,4 \pm 8,6^*$	5	$15,1 \pm 6,2$	
Менингеальные знаки	33	$100 - 0,6$	31	$93,9 \pm 4,1$	
Гипотония (систолическое АД < 90 мм рт. ст.)	19	$57,5 \pm 8,6^*$	9	$27,2 \pm 7,7$	
Поражение ЧМН	32	$96,9 \pm 3,0^*$	27	$81,8 \pm 6,7$	
Показатели СМЖ: цитоз					
	< 100 мл ³	-	0 + 0,6	2	$6,0 \pm 4,1$
> 1000 мл ³	12	$36,3 \pm 8,3^*$	1	$3,0 \pm 5,5$	
Белок:	< 1,0 г/л	25	$75,7 \pm 7,5$	29	$87,8 \pm 5,6$
	> 1,1 г/л	8	$24,3 \pm 7,5$	4	$12,1 \pm 5,7$
Отек головного мозга	18	$54,5 \pm 8,6^*$	7	$21,2 \pm 7,1$	
Летальный исход	13	$39,3 \pm 8,5^*$	2	$6,0 \pm 4,1$	

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия между группами

Менингеальные знаки отмечались у всех обследованных, продолжительность этих клинических симптомов была обусловлена тяжестью инфекционного процесса, сохраняясь в среднем $27,0 \pm 2,3$ дня.

При развитии пневмококкового менингита у больных с ВИЧ-инфекцией в 96,9 % случаев (у 32 чел.) имело место раннее поражение черепно-мозговых нервов – уже в 1–2 день заболевания, причем лидировала патология со стороны лицевого, глазодвигательного, языкоглоточного нервов.

У трех больных наблюдалась децеребрационная ригидность (спастическое состояние рук), у 9 – психосоматическая активность.

У трети ВИЧ-инфицированных лиц в СМЖ имел место нейтрофильный цитоз более 1 000 клеток в 1 мкл^{-3} (при среднем показателе 600 [500; 1100] в 1 мкл^{-3}), что указывало на выраженную воспалительную реакцию гнойного характера. Более чем у одной пятой обследованных отмечалось увеличение белка в СМЖ выше 1,1 г/л (при средних показателях 0,6 [0,5; 0,9] г/л).

Следует отметить, что более, чем у одной трети ВИЧ-инфицированных больных зарегистрирован летальный исход, причинами которого явились отек и набухание головного мозга, отек легких, острая сердечно-сосудистая недостаточность, септический шок.

При патологоанатомическом исследовании у всех умерших пациентов, кроме гнойного менингоэнцефалита, установлено поражение стенки микрососудов, образование микротромбов, формирование очагов некроза (инфарктов) вещества головного мозга в лобной и височной долях. У 21,2 % (7 чел.) выявлены очаги абсцедирования ткани мозга в лобных долях и мозжечке, у 9,0 % (3 чел) – подкорковые кровоизлияния.

Для подтверждения тяжести течения пневмококковых менингитов у ВИЧ-позитивных пациентов приводим клинический пример (рис. 4.30):

Больной У., 31 года (№ 729), поступил в ГБУЗ ПК ККИБ г. Перми 19.01.2015 в 7 часов 40 минут.

Диагноз «ВИЧ-инфекция» установлен в 2013 году, после чего не

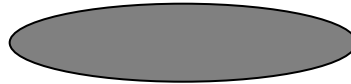
обследовался, в КЦ СПИД не наблюдался. Внутривенное введение психоактивных веществ отмечает с 2000 по 2009 гг.

Пациент доставлен в стационар с жалобами на слабость, насморк, снижение количества мочи, периодическую головную боль, не может стоять на ногах и самостоятельно передвигаться.

Состояние пациента тяжелое. Температура 36,6 °С. Имеет правильное телосложение, пониженное питание. Кожные покровы бледной окраски, отеков нет, все группы лимфоузлов увеличены до 1,0–1,5 см, безболезненны, эластичны. Слизистая оболочка ротоглотки умеренно гиперемирована, миндалины не увеличены, налетов нет. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук над всей поверхностью симметричный. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, в большей степени справа, ЧДД 23 в мин.

Дата	19.01.15
Дни болезни	..10
40° С	<p>При бактериологическом исследовании ликвора, крови -выделен <i>S. pneumoniae</i> 10⁷ в 1 мл (посмертно). Количество СД₄ лимфоцитов крови -375 кл. в 1 мкл</p>
39° С	
38° С	
37° С	
36° С	

Бледные кожные покровы



**Притупление перкуторного
звука в нижних отделах
легких**



**Аускультация легких:
дыхание жесткое, «ослаблено»
в нижних отделах**



Менингеальные симптомы



**Очаговые симптомы:
дизартрия, афазия, девиация
языка влево**



Увеличение печени, селезенки



Рисунок 4.30. Температурный лист больного У.

Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Пульс на лучевых артериях удовлетворительного наполнения, ритмичный симметричный. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 101 в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень +3,0 см от края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, плотноватой консистенции, селезенка пальпируется у края реберной дуги. Выраженная дизартрия, слова произносит невнятно. Афазия. Снижен мышечный тонус нижних конечностей. Отклонение языка влево. Опущение носогубной складки слева. Менингеальные симптомы: ригидность мышц затылка, симптом Кернига – умеренно выражены.

При нарастании дыхательной недостаточности, пациент переведен на ИВЛ.

ОАК: эр/ц $3,1 \times 10^{12}$ /л, Нв 100 %, тр/ц 120×10^9 /л, л/ц $5,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы: п. 5 %, с 82 %, лимфоц. 8 %, моноц 5 %, СОЭ 62 мм/ч. ОАМ: уд. вес 1,122, белок 0,02г/л, сахар – отр., лейкоциты 8–10, эритроциты 8, гиалиновые и зернистые цилиндры единичные. Биохимический анализ крови: билирубин общий 18 мкмоль, АЛТ 59 ЕД, АЛТ 64 ЕД, креатинин 146 мкмоль/л, мочевина 10,1 мкмоль/л.

Количество СД₄ лимфоцитов крови 375 кл. в 1 мкл.

Показатели СМЖ: мутная, вытекает частыми каплями, цитоз 12328 кл в 1 мкл, нейтрофилы, белок 0,33г/л, глюкоза 0,2 ммоль/л, ионы хлора 125 ммоль/л.

*Исследование спинномозговой жидкости: латекс-агглютинация на *S. pneumoniae* от 22.01.2011 положительный результат. При бактериологическом исследовании ликвора и крови (посмертно) выделен *S. pneumoniae* 10^7 в 1 мл.*

Рентгенография органов грудной клетки: множественные мелкоочаговые тени по всем легочным полям.

*Диагноз: ВИЧ-инфекция, 4Б стадия, фаза прогрессирования, без АРТ. Гнойный менингоэнцефалит, вызванный *S. pneumoniae*. Септический шок.*

СПОН. Генерализованный туберкулез в фазе прогрессирования с поражением легких (двусторонний диссеминированный туберкулез). Отек головного мозга.

Получал лечение: антибактериальные препараты, внутривенную инфузию глюкозо-солевыми растворами, посиндромную терапию.

В 12 час. 45мин. 19.01.15 на фоне нестабильной гемодинамики зафиксирована остановка кровообращения, реанимационные мероприятия в течение 30 минут без эффекта. В 13 часов 15 минут констатирована биологическая смерть.

На патологоанатомическом вскрытии: отек, набухание головного мозга, острая окклюзионная гидроцефалия, признаки гнойного менингоэнцефалита, очаг абсцедирования ткани мозга в лобных долях. Генерализованный туберкулез в фазе прогрессирования с поражением легких, селезенки, лимфатических узлов.

В группе ВИЧ-негативных пациентов заболевание начиналось с выраженного общеинфекционного синдрома, который включал: острое начало, фебрильную температуру, слабость, сниженный аппетит, вялость. У большинства регистрировалась интенсивная головная боль и повторная рвота, светобоязнь отмечали более половины больных (табл. 4.17). Нарушение сознания зарегистрировано у одной шестой госпитализированных пациентов ($t = 2,265$; $p = 0,025$). Нестабильность гемодинамики выявлялась у одной четвертой из обследованных ($t = 2,144$; $p = 0,034$) при средних показателях систолического АД $113,0 \pm 5,0$ мм рт. ст. Менингеальные знаки отмечались практически у всех больных, продолжительность этих клинических симптомов составляла в среднем $18,0 \pm 2,3$ дня.

При развитии пневмококкового менингита у ВИЧ-негативных больных раннее поражение черепно-мозговых нервов зарегистрировано у 81,8 % ($t = 2,051$; $p = 0,044$). При исследовании СМЖ имел место нейтрофильный цитоз от 101 до 1 000 клеток в 1 мкл^{-3} у 90,9 %, (при средних 460 [400; 600]

клеток в 1 мкл^{-3}) ($t = 2,789$; $p = 0,007$), показатели белка не превышали 1 г/л у $87,8 \%$ (при средних показателях $0,5 [0,4; 0,6] \text{ г/л}$) ($t = 1,288$; $p = 0,202$).

Осложнения заболевания регистрировались значительно реже в сравнении с группой «случай» – $21,2 \pm 7,1 \%$ против $54,5 \pm 8,6 \%$ ($t = 2,969$; $p = 0,004$). Показатель летальности в группе ВИЧ-негативных пациентов составлял $6,0 \pm 4,1 \%$ ($t = 3,522$; $p = 0,001$).

Таким образом, следует отметить, что патогномоничных клинических симптомокомплексов в группе ВИЧ-позитивных пациентов не было, однако у этих лиц в сравнении с ВИЧ-негативными больными регистрируется более тяжелое течения заболевания ($p < 0,05$), на фоне умеренно выраженной иммуносупрессии (количество CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови от 360 до 550 клеток).

Клиника пневмококкового менингита характеризуется:

- развитием менингоэнцефалитов у $96,9 \pm 3,0 \%$;
- нестабильностью гемодинамики у $57,5 \pm 8,6 \%$ пациентов;
- прогрессирующим нарушением сознания у $42,4 \pm 8,6 \%$;
- патологический процесс быстро прогрессирует и у пятой части больных ($39,3 \pm 8,5 \%$), приводит к летальным исходам.

Все вышеперечисленные клинические особенности течения пневмококковых менингитов у ВИЧ-позитивных пациентов, частота развития осложнений и летальных исходов в данной группе больных, а также второе место в этиологической структуре бактериальных гнойных менингитов у данных лиц подтверждают обоснованность включения пациентов с ВИЧ-инфекцией в группу риска по ПИ.

4.3. Характеристика чувствительности штаммов *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам в группе ВИЧ-позитивных пациентов

При мониторинге определения чувствительности штаммов *S. pneumoniae* к антибиотикам в 2005–2007 гг. группу наблюдения составили 36

ВИЧ-положительных пациентов, госпитализированных в краевую инфекционную больницу г. Перми с пневмониями, вызванными *S. pneumoniae*.

Группа сравнения также состояла из 36 ВИЧ-негативных пациентов, госпитализированных в стационар с пневмониями, пневмококковой этиологии.

Всем ВИЧ-положительным и ВИЧ-негативным пациентам с первого дня госпитализации в стационар назначались антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда. После идентификации возбудителя и определения антибиотикограммы при необходимости осуществлялась коррекция этиотропной терапии.

В результате исследования в группе ВИЧ-положительных пациентов выделено лишь 2 умеренно резистентных штамма: 1 к тетрациклину и 1 к ко-тримоксазолу, в группе сравнения устойчивых к химиопрепаратам штаммов выявлено не было.

В 2011–2012 гг. в группе наблюдения (39 ВИЧ-положительных пациентов) из мокроты выделено 10 штаммов *S. pneumoniae* резистентных к антибактериальным препаратам ($25,6 \pm 7,0$ %), причем 4 из них были полирезистентными (табл. 4.18).

Из этих 4 полирезистентных штаммов 2 обладали одинаковой устойчивостью к пенициллину, тетрациклину, ко-тримоксазолу, цефтриаксону, цефепиму и умеренной устойчивостью к цефаклору; 1 штамм был устойчив к эритромицину, цефаклору, цефтриаксону, цефепиму, доксициклину и рифампицину; последний штамм был резистентен к эритромицину и рифампицину и умеренно резистентен к пенициллину.

Из оставшихся 6 штаммов по одному штамму были резистентны к пенициллину и цефаклору; пенициллину и хлорамфениколу; тетрациклину и эритромицину; рифампицину и тетрациклину, 2 – к рифампицину (табл. 4.18).

Результаты определения чувствительности к антибиотикам штаммов

S. pneumoniae среди ВИЧ-позитивных пациентов

(группа наблюдения) в 2011–2012 гг.

Антибиотик	Штаммы, выявленные у ВИЧ-позитивных пациентов (n = 39)		
	Чувствительные, % ± m	Умеренно резистентные, % ± m	Резистентные, % ± m
Пенициллин	87,2 ± 5,3	2,5 ± 2,5	10,3 ± 4,8
Цефаклор	89,7 ± 4,8	5,1 ± 3,5	5,1 ± 3,5
Цефтриаксон	92,3 ± 4,2	0 + 0,6	7,7 ± 4,2
Цефепим	92,3 ± 4,2	0 + 0,6	7,7 ± 4,2
Эритромицин	87,2 ± 5,3	5,1 ± 3,5	7,7 ± 4,2
Клиндамицин	100 – 0,6	0 + 0,6	0 + 0,6
Тетрациклин	82,0 ± 6,1	7,7 ± 4,5	10,3 ± 4,8
Доксициклин	95,0 ± 3,4	2,5 ± 2,5	2,5 ± 2,5
Офлоксацин	100 – 0,6	0 + 0,6	0 + 0,6
Моксифлоксацин	100 – 0,6	0 + 0,6	0 + 0,6
Ко-тримоксазол	92,3 ± 4,2	2,5 ± 2,5	5,1 ± 3,5
Линезолид	100 – 0,6	0 + 0,6	0 + 0,6
Рифампицин	87,2 ± 5,3	0 + 0,6	12,8 ± 5,3
Ванкомицин	100 – 0,6	0 + 0,6	0 + 0,6
Имипенем	100 – 0,6	0 + 0,6	0 + 0,6
Хлорамфеникол	97,5 ± 2,5	0 + 0,6	2,5 ± 2,5

У ВИЧ-позитивных пациентов также было определено 4 умеренно-резистентных штамма: 2 – к тетрациклину, 1 – к доксициклину, 1 – к эритромицину. Следует отметить, что у ВИЧ-позитивных пациентов были выявлены штаммы, не чувствительные к цефалоспорином IV поколения, наиболее активно используемых для лечения инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, о которых упоминают зарубежные исследователи [183]. Зарегистрирован рост резистентности возбудителя к рифампицину, о чем упоминали отечественные авторы в отношении другой иммунокомпрометированной группы – детей, больных туберкулезом [135, 147].

Необходимо отметить, что все полирезистентные штаммы сохраняли чувствительность к фторхинолонам, ванкомицину, имипенему.

В итоге, у ВИЧ-положительных пациентов динамика резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам характеризуется увеличением устойчивых к ним количества штаммов в сравнении с 2005-2007 гг. – 14 против 2 (χ^2 , $p = 0,001$). В более поздний период в группе наблюдения выявлены штаммы *S. pneumoniae*, нечувствительные к тетрациклам в $18,0 \pm 6,1$ % случаев, к рифампицину, пенициллину и эритромицину – в $12,8 \pm 5,3$ %, к ко-тримоксазолу – в $7,7 \pm 4,2$ %. Обращает на себя внимание количество штаммов *S. pneumoniae*, не чувствительных к цефаклору – $10,3 \pm 4,8$ %.

В группе пациентов без ВИЧ-инфекции нами выявлен лишь 1 устойчивый штамм – $2,5 \pm 2,5$ % к клиндамицину и 3 умеренно резистентные штамма ($7,7 \pm 4,2$ %) к тетрациклам. Полирезистентных штаммов не было.

Таким образом, при динамическом исследовании антибиотикорезистентных штаммов у ВИЧ-положительных пациентов, выявлено их достоверное увеличение с течением времени ($p < 0,05$). Установлено, что их количество достоверно превысило таковое в группе ВИЧ-негативных пациентов 14 против 4 ($35,9 \pm 7,7$ % и $10,3 \pm 4,8$ % соответственно (χ^2 , $p = 0,007$)). Полученные результаты указывают на необходимость вакцинации пациентов с ВИЧ-инфекцией, которая является одним из факторов сдерживания роста резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам.

ГЛАВА 5

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ
ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА, ВЫЗВАННОЙ *STREPTOCOCCUS*
PNEUMONIAE У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

5.1. Эпидемиологическая характеристика поражений дыхательной системы у медицинских работников

Для выявления особенностей клинического течения пневмококкового поражения легких у работников здравоохранения проведено эпидемиологическое комбинированное (проспективное и ретроспективное) аналитическое исследование «случай–контроль». Набор пациентов в группу «случай» был проведен в 2004–2015 гг. на основе сплошного скрининга пациентов, госпитализированных в краевую клиническую инфекционную больницу и краевую клиническую больницу г. Перми для лечения. Из 12164 больных с поражением легочной ткани, медицинские работники составили 1451 человека ($11,9 \pm 0,2$ %). Патология легочной ткани с установленной этиологией диагностирована у 323 ($22,2 \pm 1,0$ %) из них, у 1128 чел. ($77,8 \pm 1,0$ %) патологический агент не был выявлен, так как все пациенты употребляли химиопрепараты до госпитализации.

Из 323 пациентов у 176 ($54,5 \pm 2,7$ %) были верифицированы осложненные острые респираторные заболевания, при этом у 119 чел. ($67,6 \pm 2,6$ %) выявлено обострение хронического бронхита, у 57 ($32,4 \pm 2,6$ %) – обострение бронхиальной астмы, у 147 ($45,5 \pm 2,7$ %) – внебольничная пневмония.

Для дальнейшего исследования работники здравоохранения были разделены на 2 группы: первая – 176 чел с обострением хронической патологии дыхательной системы на фоне острых респираторных инфекций (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический необструктивный бронхит и обострение бронхиальной астмы). Вторая группа была представлена 147 пациентами с бактериальными пневмониями.

По результатам бактериологического исследования мокроты у 176 чел. с обострением хронических поражений дыхательной системы больные распределились следующим образом: патология, вызванная *H. influenzae*, диагностирована у 59 чел. ($33,5 \pm 3,6$ %), *S. pneumoniae* – у 38 ($21,6 \pm 3,1$ %), *M. catarrhalis* – у 22 ($12,5 \pm 2,5$ %), *Enterobacteriaceae* – у 11 ($6,3 \pm 1,8$ %), *H. parainfluenzae* – у 9 ($5,1 \pm 1,7$ %), *P. aeruginosa* – у 9 ($5,1 \pm 1,7$ %), *S. aureus* – у 8 ($4,5 \pm 1,6$ %). У 20 чел. ($11,4 \pm 2,4$ %) в качестве этиологического агента фигурировали вирусы гриппа А и В (рис. 5.31).

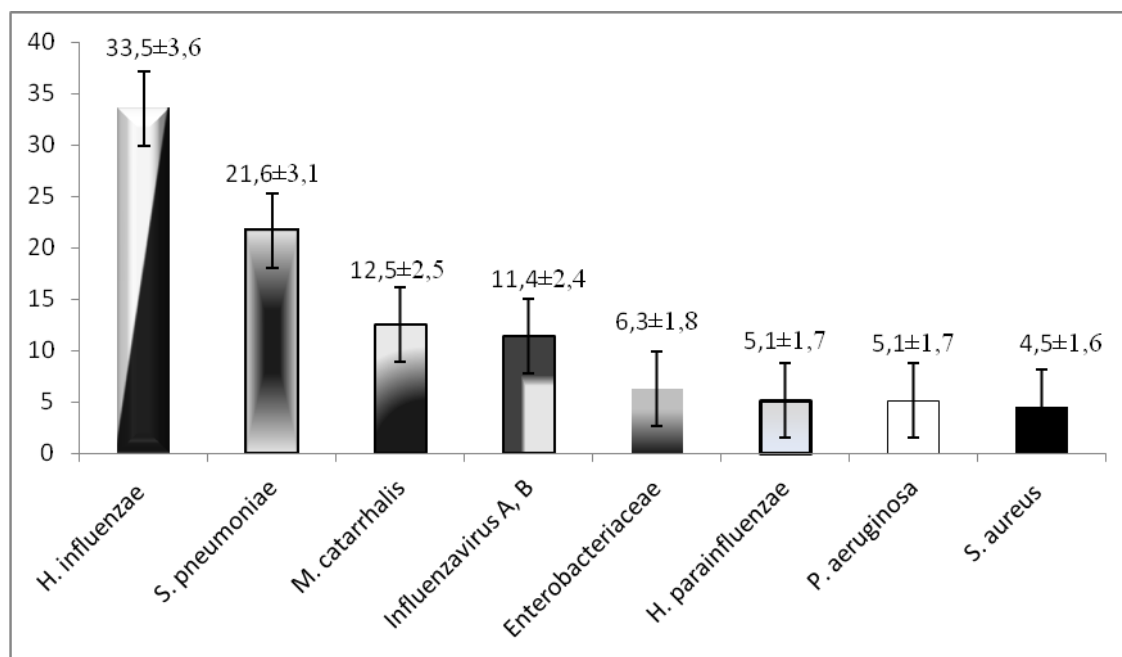


Рисунок 5.31. Этиологическая структура обострений хронической патологии дыхательного тракта у медицинских работников (% \pm m)

Таким образом, лидирующие позиции были заняты *H. influenzae* ($33,5 \pm 3,6$ %), *S. pneumoniae* ($21,6 \pm 3,1$ %), *M. catarrhalis* ($12,5 \pm 2,5$ %).

В группе пациентов с пневмониями при бактериологическом исследовании мокроты *S. pneumoniae* был выделен у 64 чел. ($43,5 \pm 4,1$ %) из 147 чел., в остальных случаях этиологическими агентами были: *M. pneumoniae* – у 27 чел. ($18,3 \pm 3,2$ %), *H. influenzae* – у 19 ($12,9 \pm 2,8$ %), *S. aureus* – у 18 ($12,2 \pm 2,7$ %), *K. pneumoniae* – у 11 ($7,8 \pm 2,2$ %), *M. catarrhalis* – у 8 ($5,3 \pm 1,8$ %) (рис. 5.32).

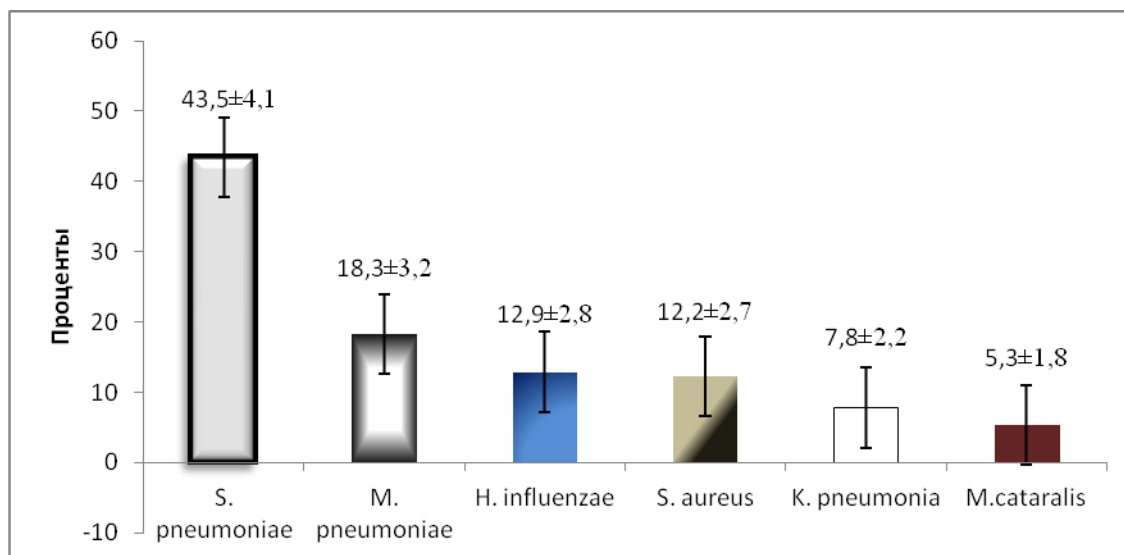


Рисунок 5.32. Этиологическая структура пневмоний у медицинских работников (% ± m)

Таким образом, поражение дыхательной системы пневмококковой этиологии выявлено у 102 медицинских работников ($33,6 \pm 2,6$ %). Мужчины составили $30,4 \pm 4,5$ % (31 чел.), женщины - $69,6 \pm 4,5$ % (71 чел.) (табл. 5.19). По возрасту пациенты распределились следующим образом: лица до 40 лет – $37,3 \pm 4,7$ % (38 чел.), 40 лет и старше – $62,7 \pm 4,7$ % (64 чел.) (табл. 5.19).

Таблица 5.19

Распределение медицинских работников с поражением дыхательной системы, вызванным *S. pneumoniae*, по полу, возрасту и стажу работы

	Мужчины (n = 31)		Женщины (n = 71)		Оба пола (n = 102)	
	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Возраст (лет)						
20-29	6	25,5 [24,2; 26,7]	9	25 [24; 26]	15	25 [24; 26]
30-39	6	35,5 [34,2; 37,5]	17	33,5 [31; 35,2]	23	34 [32; 36]
40-49	8	45,5 [42,7; 47,2]	12	43,5 [42; 46]	20	44,5 [42; 46,2]
50-59	9	55 [53; 57]	18	54 [52; 55]	27	54,5 [52; 56]
60 и старше	2	62,5 [61,7; 63,2]	15	62 [61; 64]	17	62 [61; 64]
Стаж работы (лет)						
01-10	7	3 [2; 6]	9	3 [2; 6]	16	3 [2; 6]
11-20	11	15 [13,5; 17,5]	18	15 [13,2; 15,7]	29	15 [13; 16]
21-30	8	24,5 [22,5; 26]	25	24 [22; 26]	33	24 [22; 26]
31 и более	5	33 [32; 34]	19	33 [32; 34,5]	24	33 [32; 34,2]

* статистически достоверные различия для мужчин и женщин отсутствуют ($p > 0,05$)

В профессиональном плане группа была представлена различными специальностями: работниками хирургической службы – анестезиологии и реанимации, акушерства и гинекологии, хирургических отделений (табл. 5.20).

Таблица 5.20

Распределение медицинских работников с поражением дыхательной системы, вызванным *S. pneumoniae*, по полу и виду профессиональной деятельности (% ± m)

	Мужчины (n = 31)		Женщины (n = 71)		Оба пола (n = 102)	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m
Анестезиология и реаниматология	5	16,1 ± 6,6	1	1,4 ± 1,4*	6	5,9 ± 2,3
Акушерство и гинекология	1	3,2 ± 3,2	4	5,6 ± 2,7	5	4,9 ± 2,1
Инфекционные болезни	-	0 ± 0,6	29	40,8 ± 5,8*	29	28,4 ± 4,5
Лабораторная служба	2	6,5 ± 4,4	7	9,9 ± 2,5	9	8,8 ± 2,8
Неврология	1	3,2 ± 3,2	4	5,6 ± 2,7	5	4,9 ± 2,1
Педиатрия	2	6,5 ± 4,4	3	9,7 ± 5,3	5	4,9 ± 2,1
Скорая помощь	3	9,7 ± 5,3	2	2,8 ± 2,0	5	4,9 ± 2,1
Стоматология	6	19,3 ± 7,1	2	2,8 ± 2,0*	8	7,9 ± 2,7
Терапия	3	9,7 ± 5,3	15	21,1 ± 4,8	18	17,6 ± 3,8
Хирургия	8	25,8 ± 7,9	4	5,6 ± 2,7*	12	11,8 ± 3,2

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия для мужчин и женщин

Также в группе присутствовали работники терапевтического профиля, скорой помощи и лабораторной службы.

По наличию медицинского образования пациенты были распределены следующим образом: пациенты с высшим медицинским образованием составили $36,2 \pm 4,8$ %, со средним – $38,2 \pm 4,8$ %, с младшим – $25,6 \pm 4,3$ %. Среди мужчин чаще выявлялись пациенты с высшим образованием ($t = 3,545$; $p < 0,001$), среди женщин – со средним специальным образованием (табл. 5.21).

Таблица 5.21

Распределение медицинских работников с поражением дыхательной системы, вызванным *S. pneumoniae*, по полу и медицинскому образованию (% ± m)

Образование	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m
Начальное	4	12,9 ± 6,0	22	31,0 ± 5,5*	26	25,6 ± 4,3
Среднее	8	25,8 ± 7,9	31	43,7 ± 5,9	39	38,2 ± 4,8
Высшее	19	61,3 ± 8,7	18	25,3 ± 5,2*	37	36,2 ± 4,8
ВСЕГО	31	30,4 ± 4,6	71	69,6 ± 4,6	102	100

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия для мужчин и женщин

Следовательно, в структуре поражения дыхательных путей у медицинских работников *S. pneumoniae* занимает ведущие позиции как при острой патологии дыхательного тракта, так и при обострениях хронических болезней. В группу заболевших входят представители разных специальностей, полов и категорий медицинского образования, вне зависимости от отрасли здравоохранения.

5.2. Клинические особенности пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, у медицинских работников

Из 38 пациентов с обострением хронической патологии, вызванной *S. pneumoniae*, у $28,9 \pm 7,3$ % (11 чел.) диагностировано обострение хронического обструктивного бронхита, у $21,1 \pm 6,6$ % (8 чел.) – бронхиальная астма, у $50 \pm 8,1$ % (19 чел.) – обострение необструктивного бронхита. Вследствие неоднородности данной группы описать клинические особенности течения хронической патологии дыхательной системы, вызванной *S. pneumoniae*, не представлялось возможным.

В связи с этим, для выявления характера клинических проявлений пневмококковой пневмонии у работников здравоохранения проведено ретроспективное и проспективное клинико-лабораторное исследование «случай–контроль». Все больные были стандартизованы по диагнозу, полу, возрасту, наличию или отсутствию образования.

Группу «случай» составили 64 пациента – служащих здравоохранения, где преобладали женщины – 43 чел ($67,2 \pm 5,8$ %), мужчины составили 21 чел ($32,8 \pm 5,8$ %), средний возраст группы – 42 [33,2; 62] года (табл. 5.22). Пациенты являлись представителями различных медицинских специальностей (табл. 5.23) и имели разный стаж работы (табл. 5.24).

Группа «контроль» состояла из 64 человек, профессионально не связанных с медицинскими учреждениями, при этом женщины составили 43 чел ($67,2 \pm 5,8$ %), мужчины – 21 чел ($32,8 \pm 5,8$ %), средний возраст группы – 42 [34; 62] года (табл. 5.22).

Распределение медицинских работников (группа «случай») и не медицинских работников (группа «контроль») с пневмониями пневмококковой этиологии по полу, возрасту

	Мужчины (n = 21)		Женщины (n = 43)		Оба пола (n = 64)	
	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Группа «случай»						
20-29	3	21 [20,5; 22]	5	27 [20; 28]	8	22 [20; 27,2]
30-39	2	33,5 [32,2; 34,7]	12	31 [30; 34,5]	14	31 [30; 35,5]
40-49	9	43 [41; 45]	18	42,5 [42; 46]	27	43 [42; 46]
50 и старше	7	56 [53; 57]	8	57 [54,7; 59,5]	15	56 [54,5; 58,5]
Группа «контроль»						
20-29	3	21 [20,5; 22]	5	27 [20; 28]	8	22 [20; 27,2]
30-39	2	33 [32; 34]	12	31 [30; 35,2]	14	31 [30; 35]
40-49	9	43 [42; 45]	18	42,5 [42; 46]	27	43 [42; 46]
50 и старше	7	56 [54; 57,5]	8	57,5 [57; 60,2]	15	57 [56; 58,5]

* статистически достоверные различия между группами отсутствуют ($p > 0,05$)

Таблица 5.23

Распределение медицинских работников с пневмониями, вызванными *S. pneumoniae*, по полу и виду профессиональной деятельности (% ± m)

	Мужчины (n = 21)		Женщины (n = 43)		Оба пола (n = 64)	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс	% ± m
Анестезиология и реаниматология	4	19,0 ± 2,3	1	2,3 ± 2,3*	5	7,6 ± 3,4
Акушерство и гинекология	-	0 ± 0,5	1	2,3 ± 2,3	1	1,5 ± 1,5
Инфекционные болезни	-	0 ± 0,5	15	34,9 ± 7,2*	15	23,5 ± 5,3
Лабораторная служба	1	4,8 ± 4,3	5	11,6 ± 4,9	6	9,4 ± 3,7
Неврология	-	0 ± 0,5	1	2,3 ± 2,3	1	1,5 ± 1,5
Педиатрия	2	9,5 ± 6,0	1	2,3 ± 2,3	3	4,6 ± 2,6
Скорая помощь	2	9,5 ± 6,0	1	2,3 ± 2,3	3	4,6 ± 2,6
Стоматология	4	19,7 ± 2,3	2	4,7 ± 3,2	6	9,4 ± 3,7
Терапия	3	14,3 ± 7,1	12	28,0 ± 6,8	15	23,5 ± 5,3
Хирургия	5	23,8 ± 8,7	4	9,3 ± 4,4	9	14,1 ± 4,4

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия для мужчин и женщин

Распределение медицинских работников (группа «случай») и не медицинских работников (группа «контроль») с пневмониями пневмококковой этиологии по полу и стажу трудовой деятельности

	Мужчины (n = 21)		Женщины (n = 43)		Оба пола (n = 64)	
	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Группа «случай»						
01-10	3	1 [1; 1,5]	4	5,5 [2,7; 8,2]	7	2 [1,5; 5,5]
11-20	2	11,5 [11,2; 11,7]	13	13 [12; 14]	15	12 [11,5; 14]
21-30	8	21,5 [20,7; 24,2]	17	25 [22; 27]	25	25 [22; 26]
31 и >	8	33 [30,7; 34,2]	9	33,5 [32; 35,2]	17	33,5 [31,7; 35]
Группа «контроль»						
01-10	3	1,5 [1,5; 2]	4	5,5 [2,7; 8,2]	7	2 [2; 5,5]
11-20	2	11,5 [11,2; 11,7]	13	13 [12; 14]	15	12 [11,5; 14]
21-30	8	21,5 [20,7; 23,2]	17	25 [22; 26]	25	24 [22; 25]
31 и >	8	32,5 [30,7; 34]	9	33,5 [32; 35,2]	17	33 [31,7; 34,2]

* статистически достоверные различия между группами отсутствуют ($p > 0,05$)

В группе «случай» пациенты с высшим медицинским образованием составляли 46,9 %, средним – 40,6 % , младшим – 12,5 %. Группа «контроль» была сопоставима по категориям образования ($p > 0,05$) (табл. 5.25).

Таблица 5.25

Распределение групп «случай» и «контроль» по наличию образования

Образование	Группа «случай»		Группа «контроль»	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m
Нет	8	12,5 ± 4,1	8	12,5 ± 4,1
Среднее	26	40,6 ± 6,1	26	40,6 ± 6,1
Высшее	30	49,6 ± 6,2	30	49,6 ± 6,2

* статистически достоверные различия между группами отсутствуют ($p > 0,05$)

При рассмотрении клинической картины заболевания было выявлено, что сроки госпитализации у пациентов разных групп имели некоторые отличия.

В группе работников здравоохранения в 1–4 день заболевания было госпитализировано лишь два пациента, обращение за медицинской помощью зарегистрировано у большей части медицинских служащих лишь на 5–6 день болезни и позднее – у 96,9 ± 1,2 % ($t = 11,02$; $p = 0,000$) (табл. 5.26).

Данные по дням обращения, наличию сопутствующей патологии
в группах «случай» и «контроль» (% ± m)

Сроки обращения, сопутствующая патология и вредные привычки	Группа «случай» (n = 64)		Группа «контроль» (n = 64)	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m
1–2 день	-	0 ± 0,8	12	18,8 ± 4,9
3–4 день	2	3,1 ± 2,2*	33	51,6 ± 6,2
5–6 день	49	76,6 ± 5,3*	18	28,1 ± 5,6
7–10 день	13	20,3 ± 5,0*	1	1,5 ± 1,5
Злоупотребление никотином	37	57,8 ± 6,2	28	43,8 ± 6,2
Наличие хронической патологии сердечно- сосудистой системы	51	79,6 ± 5,0	42	65,6 ± 5,9
Наличие хронической патологии дыхательной системы	48	75,0 ± 5,4	39	60,9 ± 6,1

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия для групп «случай» и «контроль»

Такое нежелание получить медицинскую помощь у коллег 55 пациентов ($85,9 \pm 4,3$ %) из группы наблюдения объясняли самолечением и убежденностью, что заболевание быстро купируется. Однако следует отметить, что антибактериальные препараты в первые три дня болезни работники здравоохранения не принимали, включая в самолечение лишь симптоматическую и иммуномодулирующую терапию.

Больные, не имеющие медицинского образования, обращались за помощью в специализированные учреждения значительно раньше, в результате чего более половины заболевших поступили в стационар на 1–4 день от момента заболевания, позднее 5–6 дня болезни госпитализированы только 19 чел. ($29,6 \pm 5,7$ %).

Статистически достоверных различий в злоупотреблении никотином в обеих группах выявлено не было ($t = 1,607$; $p = 0,111$). Также следует отметить, что в группе медицинских работников не отмечено достоверных отличий по наличию сопутствующей хронической патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем ($t = 1,807$; $p = 0,073$ и $t = 1,725$; $p = 0,087$ соответственно).

Для исключения влияния фактора поздней обращаемости за медицинской помощью на тяжесть течения ПИ группы были сопоставлены по срокам обращаемости и дням госпитализации (с 3 дня заболевания), для чего из 128 обследованных нами пациентов вновь было отобрано 102 чел, из них группа наблюдения – медицинские служащие – 51 чел, группа сравнения – 51 пациент, не работающий в органах здравоохранения.

Анализ клинического течения пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, в группе медицинских работников, позволил установить ряд особенностей (табл. 5.27).

Таблица 5.27

Клинические проявления и лабораторные показатели при пневмониях, вызванных *S. pneumoniae*, у медицинских и не медицинских работников

Клинические проявления	Группа наблюдения		Группа сравнения	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m
Температура тела: 37,0–37,9 °С	7	13,7 ± 4,8	4	7,8 ± 3,8
38,0–38,9 °С	28	54,9 ± 7,0	34	66,7 ± 6,6
39,0–40,0 °С	16	31,4 ± 6,5	13	25,5 ± 6,1
Озноб, миалгии, артралгии	21	41,1 ± 6,9*	41	80,3 ± 5,6
Слабость	50	98,0 ± 2,0*	35	68,6 ± 6,5
Боли в грудной клетке	12	23,5 ± 5,9*	34	66,7 ± 6,6
Укорочение перкуторного звука	44	86,2 ± 6,9*	30	58,8 ± 4,8
Аускультация: сухие хрипы	46	90,1 ± 3,6	49	96,0 ± 2,7
влажные хрипы	20	39,2 ± 6,8*	10	19,6 ± 5,6
Тахипноэ: ≤ 23 в мин	38	74,5 ± 6,1*	46	90,1 ± 4,2
≥ 24 в мин	13	25,5 ± 6,1*	5	9,9 ± 4,2
Тахикардия ≥ 120 в мин	12	23,5 ± 5,9	10	19,6 ± 5,6
С-реактивный белок > 50 мг/л	43	84,4 ± 5,0*	31	60,7 ± 6,8
Лейкоцитоз: ≤ 4 × 10 ⁹ /л	3	5,9 ± 3,3	1	1,9 ± 1,9
4,1–8 × 10 ⁹ /л	22	43,1 ± 6,9*	4	7,8 ± 3,8
8,1–20 × 10 ⁹ /л	18	35,3 ± 6,7*	30	58,9 ± 6,9
≥ 20,1 × 10 ⁹ /л	8	15,7 ± 5,1	16	31,4 ± 6,5
СОЭ: ≤ 45 мм/час	49	96,1 ± 2,7*	40	78,4 ± 5,8
≥ 46 мм/час	2	3,9 ± 2,7*	11	21,6 ± 5,8
SaO ₂ крови < 92 %	7	13,7 ± 4,8*	1	1,9 ± 1,8
R-графия органов грудной клетки: одностороннее поражение	43	84,4 ± 5,1*	49	96,1 ± 2,7
двустороннее поражение	8	15,6 ± 5,1*	2	3,9 ± 2,7
Поражение одного легкого: два и более сегмента	18	35,3 ± 6,7	14	27,4 ± 6,2
долевая пневмония	9	17,6 ± 5,3*	2	3,9 ± 2,7

* статистически достоверные (p < 0,05) различия для групп наблюдения и сравнения

Поражение респираторного тракта начиналось остро у всех пациентов обеих групп, температурная реакция не имела различий ($t = 1,130$; $p = 0,288$).

Лица из группы наблюдения имели единичные жалобы, в меньшей степени детализировали свои субъективные проявления и, в основном, указывали на присутствие слабости. У пациентов из группы сравнения зарегистрированы частые и разнообразные жалобы при госпитализации в стационар: озноб, боли в мышцах, в суставах. Болевой синдром отмечался в 3 раза чаще у пациентов без медицинского образования ($t = 4,858$; $p = 0,001$).

У больных обеих групп определялись кашель с мокротой и дыхательная недостаточность, проявляющаяся одышкой, однако тахипноэ более 24 дыхательных движений в минуту отмечалось в 2,5 раза чаще в группе наблюдения ($t = 2,123$; $p = 0,036$).

При физикальном обследовании медицинские работники с незначительным количеством субъективных жалоб в 1,4 раза чаще имели укорочение перкуторного звука над легкими ($t = 3,264$; $p = 0,002$), влажные хрипы ($t = 2,225$; $p = 0,028$).

При рентгенографии органов грудной клетки у 15,6 % из них (против 3,9 % в группе контроля) выявлялась двусторонняя патология легких, а в 13,7 % (против 1,9 %) зарегистрировано снижение $SaO_2 < 92$ %. Смертельных исходов не было, однако 6 пациентам ($11,7 \pm 4,5$ %) из группы наблюдения потребовались госпитализация и лечение в отделении интенсивной терапии, при отсутствии таковых случаев в группе контроля.

Острая фаза воспаления характеризовалась у медицинских работников подъемом С-реактивного белка более 50 мг/л у 84,4%, при средних его показателях - 84 [64; 96,5] мг/л против 72 [48; 77] мг/л в группе сравнения. У работников здравоохранения установлено наличие сильной корреляционной связи между распространенностью поражения легочной ткани и количеством С-реактивного белка ($r=0,801$, $p=0,000$).

Для демонстрации тяжести течения пневмококковой пневмонии у медицинских работников приводим клинический пример (рис. 5.33):

Больная К., 60 лет, (№1235), врач-инфекционист, стаж работы в специальности 37 лет. Поступила в ГБУЗ ПК ККИБ г. Перми 14.02.2011 с диагнозом: Острое респираторное заболевание. Внебольничная пневмония.

Больна с 09.02.2011 – беспокоили слабость, «саднение» в горле, отсутствие аппетита, насморк, кашель, одышка, температура до 39 °С. К 14.02.2011 состояние ухудшилось, усилилась одышка, усилился кашель, температура до 39,9 °С, сильная слабость, АД понизилось до 90/60 мм рт. ст., госпитализирована в стационар. С 11.02.2011 принимала жаропонижающие препараты, гриппферон.

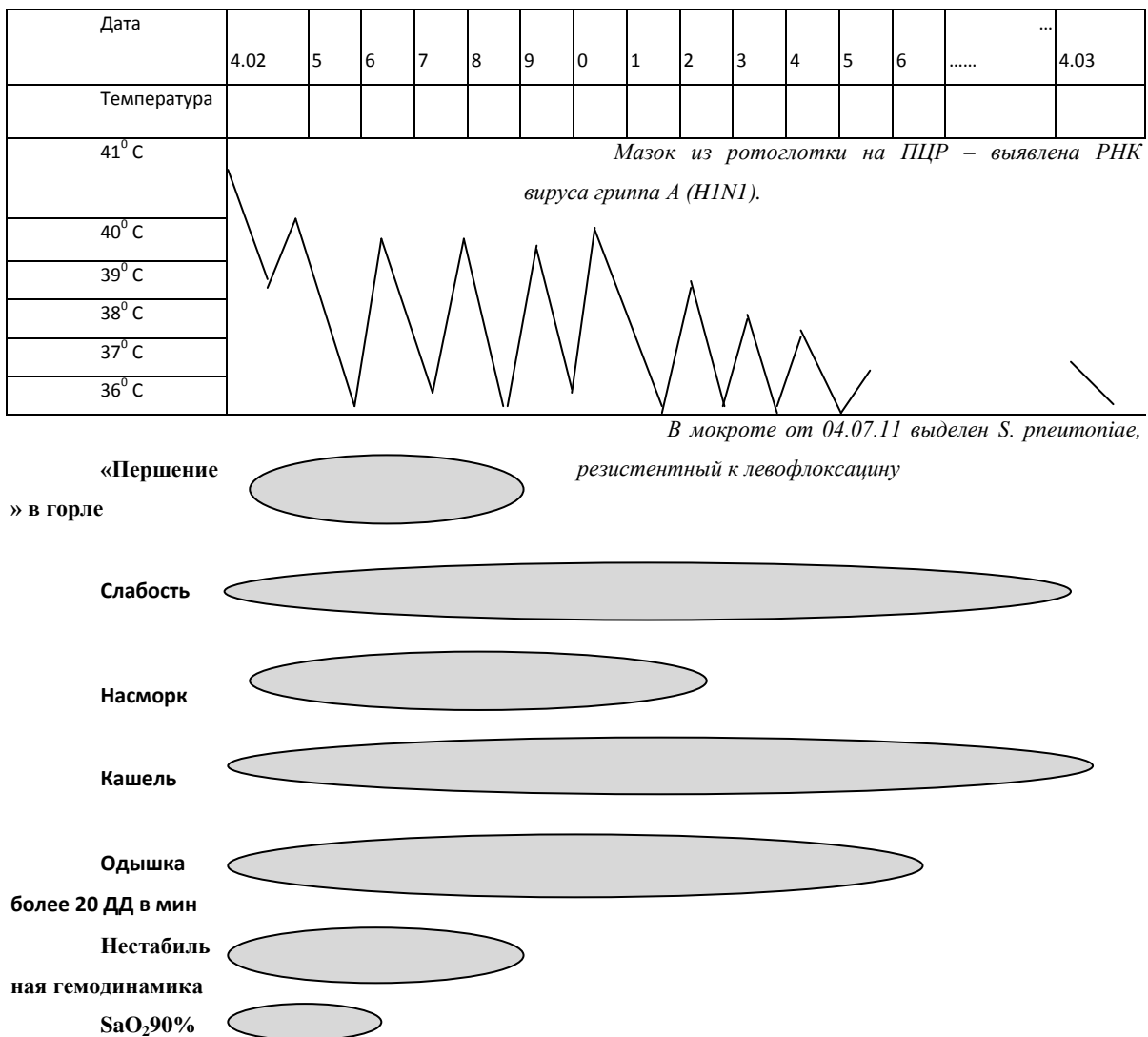


Рис. 5.33. Температурный лист больной К.

При поступлении в отделение интенсивной терапии: состояние пациентки тяжелое, астенизирована. Кожные покровы мраморной окраски,

акроцианоз. В зеве яркая гиперемия дужек, миндалин, зернистость задней стенки ротоглотки. Пальпируются подчелюстные лимфатические узлы до 0,3-0,5см, безболезненные, подвижные, эластичные. Дыхание через нос затруднено, насморк. Грудная клетка обычной формы. При перкуссии притупление перкуторного звука в нижних отделах легких. Дыхание жесткое, в нижних отделах выслушиваются сухие и влажные хрипы. ЧДД 24-26 в мин, SaO₂ 90 %. Границы сердца расширены влево. Пульс на лучевых артериях удовлетворительных качеств, симметричный, частота сердечных сокращений 130–140 в мин, АД 100/60 мм рт. ст.

Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень по краю реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, нижний полюс селезенки пальпируется в левом подреберье, эластичный, безболезненный. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные. В сознании, заторможена.

ОАК: эр/ц $4,5 \times 10^{12}/л$, Нв 150 %, тр/ц $170 \times 10^9/л$, л/ц $4,2 \times 10^9/л$, нейтрофилы: п. 7 %, с 64 %, лимфоц. 24 %, моноц 5 %, СОЭ 36 мм/ч

ОАМ: уд. вес 1,025, белок отр., сахар отр., лейкоциты 0–1, эритроциты 0–1, гиалиновые и зернистые цилиндры.

Биохимический анализ крови: общий белок 58 г/л, билирубин общий 19 мкмоль, АЛТ 22 ЕД, АЛТ 25 ЕД, креатинин 93 мкмоль/л, мочевины 5,8 мкмоль/л.

Пациентка находилась на ИВЛ с 14.02 по 18.02.2011.

Рентгенография органов грудной клетки: Снижена прозрачность обеих легочных полей, корни малоструктурны, умеренно расширены, синусы свободны. Диафрагма контурируется. Заключение: двусторонняя нижнедолевая пневмония.

ЭКГ: синусовый ритм. Единичные желудочковые экстрасистолы. Признаки гипертрофии левого желудочка. Диффузные изменения миокарда.

Мазок из ротоглотки на ПЦР – обнаружена РНК вируса гриппа А (H1N1 pdm 09).

Диагноз: Грипп А (H1N1 pdm 09). Осложнение: Двусторонняя нижнедолевая пневмония. ДН II. Гипертоническая болезнь 2-й степени, стадия III, риск 4

Из мокроты от 04.07.2011 выделен S. pneumoniae, резистентный к левофлоксацину.

С момента госпитализации получала лечение: ингавирин, левофлоксацин, спазмолитики, внутривенную инфузию глюкозо-солевыми растворами, посиндромную терапию.

После получения результата на устойчивость пневмококка к фторхинолону проведена смена препарата на цефтриаксон.

Пациентка находилась в ОИТ в течение 5 дней, затем переведена в диагностическое отделение для дальнейшей терапии. Выписана с выздоровлением.

Интересным дополнением к картине пневмококковой пневмонии в группе наблюдения является поздняя реакция белой крови на выраженный воспалительный процесс в легких: на момент поступления в стационар у 25 чел. ($49,0 \pm 7,0$ %) против 5 чел. в группе сравнения ($9,8 \pm 4,2$ %) ($t = 4,813$; $p = 0,001$) выявлены либо лейкопения, либо нормальное количество лейкоцитов: (9,1 [4,5; 13,9] против 13,5 [11,3; 18,4] и лишь к 7–10 дню от момента госпитализации у 18 медицинских работников ($35,3 \pm 6,6$ %) был зарегистрирован лейкоцитоз. Полученные лабораторные данные косвенно подтверждают тот факт, что работники здравоохранения являются профессиональной группой риска, у которой, ориентируясь лишь на картину крови без дополнительных методов обследования, практически невозможно оценить тяжесть процесса, вследствие чего возникают трудности в диагностике бактериальной пневмонии.

Как показали проведенные нами исследования, 96,8 % больных, имеющих медицинское образование, не предъявляют жалобы на самочувствие и госпитализируются позднее (с 5–6 дня заболевания, в

отличие от не медицинских работников, которые обращаются за помощью к врачу в 22 раза чаще уже в первые 3–4 дня болезни ($p < 0,05$).

При рентгенографии органов грудной клетки в группе наблюдения у одной шестой обследованных (против 3,9 % в группе контроля) выявлялась двусторонняя патология легких ($t = 2,038$; $p = 0,044$). Поражение доли одного легкого у МР определялись также в 4,5 раза чаще ($t = 2,291$; $p = 0,024$). У одной седьмой (против 1,9 %), зарегистрировано снижение $SaO_2 < 92$ % ($t = 2,265$; $p = 0,026$), и 11,7 % пациентов из группы наблюдения потребовались госпитализация и лечение в отделении интенсивной терапии ($\chi^2 = 6,381$; $p = 0,001$).

Таким образом, представленная клиническая характеристика свидетельствует о более тяжелом течении пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, у пациентов, работающих в медицинской отрасли и указывает на их принадлежность к группе риска по тяжести клинического течения пневмококковых пневмоний.

5.3. Характеристика чувствительности штаммов *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам

Определение антибиотикочувствительности штаммов *S. pneumoniae* в 2005-2007 гг., проведено на основе изучения 37 штаммов, изолированных от медицинских работников (группа наблюдения) госпитализированных в краевую инфекционную больницу г. Перми, с обострением хронического бронхита, а также с внебольничными пневмониями, вызванными пневмококком, и от 37 пациентов без медицинского образования (группа сравнения). Всем пациентам с первого дня госпитализации назначались антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда. После идентификации возбудителя и определения чувствительности штамма к химиопрепаратам при необходимости осуществлялась коррекция терапии.

В результате данного исследования в группе работников здравоохранения были выявлены 2 умеренно резистентных штамма

S. pneumoniae ($5,4 \pm 3,7$ %): 1 – к пенициллину, 1 – к доксициклину. Оба штамма были изолированы от пациентов с обострением хронической патологии легких, служащих в терапевтических стационарах.

От пациентов без медицинского образования изолирован 1 штамм ($2,7 \pm 2,6$ %), умеренно резистентный к доксициклину.

Аналогичное исследование, проведенное позднее, в 2011–2012 гг., где группу наблюдения составили 44 работника здравоохранения, группу сравнения 44 пациента, не связанные с работой в медицинской отрасли выявило ряд особенностей (табл. 5.28).

Таблица 5.28

Результаты определения резистентных штаммов *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам среди медицинских работников в 2011–2012 гг. (% \pm m)

Антибиотик	Штаммы, выявленные у медицинских работников (n = 44)		
	Чувствительные, % \pm m	Умеренно резистентные, % \pm m	Резистентные, % \pm m
Пенициллин	86,4 \pm 5,1	4,5 \pm 3,1	9,1 \pm 4,3
Цефаклор	95,5 \pm 3,1	0 + 0,7	4,5 \pm 3,1
Цефтриаксон	95,5 \pm 3,1	0 + 0,7	4,5 \pm 3,1
Цефепим	95,5 \pm 3,1	0 + 0,7	4,5 \pm 3,1
Эритромицин	90,9 \pm 4,3	0 + 0,7	9,1 \pm 4,3
Клиндамицин	95,5 \pm 3,1	0 + 0,7	4,5 \pm 3,1
Тетрациклин	88,7 \pm 4,7	2,2 \pm 2,1	9,1 \pm 4,3
Доксициклин	86,4 \pm 5,1	2,2 \pm 2,1	11,4 \pm 4,7
Офлоксацин	100 – 0,7	0 + 0,7	0 + 0,7
Моксифлоксацин	95,5 \pm 3,1	0 + 0,7	4,5 \pm 3,1
Ко-тримоксазол	93,3 \pm 3,7	4,5 \pm 3,1	2,2 \pm 2,1
Линезолид	100 – 0,7	0 + 0,7	0 + 0,7
Рифампицин	100 – 0,7	0 + 0,7	0 + 0,7
Ванкомицин	100 – 0,7	0 + 0,7	0 + 0,7
Имипинем	100 – 0,7	0 + 0,7	0 + 0,7
Хлорамфеникол	97,8 \pm 2,2	0 + 0,7	2,2 \pm 2,1

У медицинских работников из мокроты выделено 10 ($22,7 \pm 6,3$ %) резистентных штаммов патогена, причем 7 из них были полирезистентными. Из них: 2 резистентных штамма к пенициллину, эритромицину, тетрациклину; 2 – к цефаклору, цефтриаксону, цефепиму, доксициклину, ко-

тримоксазолу; 1 – к клиндамицину, тетрациклину, моксифлоксацину, пенициллину; 1 – к клиндамицину, тетрациклину и моксифлоксацину и 1 – резистентный к пенициллину, моксифлоксацину и умеренно резистентный к тетрациклину.

Кроме того были выявлены 2 штамма, устойчивых к эритромицину и доксициклину, 1 – к доксициклину и хлорамфениколу.

Таким образом, в обследуемой группе медицинских работников были определены штаммы *S. pneumoniae*, нечувствительные к пенициллину и тетрациклинам в $13,6 \pm 5,1$ % случаев, к макролидам – в $9,1 \pm 4,3$ %, к цефалоспорином и фторхинолонам – в $4,5 \pm 3,1$ %, к ко-тримоксазолу – в $6,7 \pm 3,7$ %.

Следует отметить, что из 7 полирезистентных штаммов 3 были выделены от пациентов с впервые выявленной острой патологией, вызванной *S. pneumoniae*, 4 штамма получены от пациентов с обострением хронической патологии. Все полирезистентные штаммы были получены от пациентов, со стажем работы более 5 лет (табл. 5.29)

Таблица 5. 29

Распределение умеренно-резистентных и резистентных штаммов *S. pneumoniae* (n=13), выделенных у медицинских работников в 2011–2012гг., в зависимости от профиля стационара, категории образования медицинского работника, стажа работы

Профиль службы	Образование			Стаж работы	
	Без образования	Среднее	Высшее	< 5 лет	> 5 лет
Инфекции	1	1	2	1	3
Терапия	1	2	-	1	2
Хирургия	-	-	1	1	-
Рентгенология	-	1	-	-	1
ОИТ	1	1	-	1	1
Педиатрия	-	1	1	1	1

Также примечательно, что 3 полирезистентных штамма были получены от медицинских работников терапевтических стационаров, 2 – от работников

инфекционного стационара, и 2 – от служащих в отделении интенсивной терапии.

Умеренно резистентные штаммы выявлены в 3 случаях: 2 – к ко-тримоксазолу, 1 – к пенициллину.

Следует отметить, что в группе медицинских работников все полирезистентные штаммы сохраняли чувствительность к рифампицину, офлоксацину, линезолиду, ванкомицину, имипинему.

Таким образом, при изучении динамики резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам в сравнении с 2005–2007 гг. у работников здравоохранения выявлено значительное увеличение нечувствительных к химиопрепаратам штаммов возбудителя (χ^2 , $p = 0,005$).

От пациентов группы сравнения в 2011–2012 гг. выделен лишь 1 полирезистентный штамм к доксициклину, пенициллину и эритромицину и 3 умеренно резистентных: к тетрациклину, эритромицину и ко-тримоксазолу (χ^2 , $p = 0,234$ в динамике).

Полученные результаты за 2011–2012 гг. указывают на наличие большего количества резистентных штаммов пневмококка, устойчивых к химиопрепаратам у медицинских работников, в сравнении с лицами без медицинского образования – 13 против 4 ($29,5 \pm 6,8$ % против $9,1 \pm 4,3$ % соответственно) (χ^2 , $p = 0,015$), а также большее количество полирезистентных штаммов *S. pneumoniae*, 7 против 1 ($15,9 \pm 5,5$ % и $2,2 \pm 2,1$ % соответственно) (χ^2 , $p = 0,026$).

Примечательно, что в 2005–2007 гг., в группе медицинских работников определялись лишь умеренно резистентные штаммы *S. pneumoniae*, в небольшом количестве (2 против 13) (χ^2 , $p = 0,005$). Данная картина у служащих здравоохранения объясняется распространенной практикой самолечения с использованием коротких курсов химиопрепаратов, а также постоянным присутствием медицинского персонала в среде с загрязнением воздуха различными биологическими факторами.

Итак, наличие циркулирующих среди медицинских работников большего числа антибиотикоустойчивых штаммов *S. pneumoniae*, в сравнении с лицами без медицинского образования, а также увеличение их числа в указанные периоды наблюдения, доказывает необходимость приоритетной иммунизации данных лиц от пневмококковой инфекции.

ГЛАВА 6

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКИ ИНВАЗИВНЫХ И НЕИНВАЗИВНЫХ
ПНЕВМОКОККОВЫХ ПНЕВМОНИЙ****6.1. Оценка специфичности, чувствительности и эффективности
иммунохроматографического экспресс-теста в диагностике
неинвазивных пневмоний пневмококковой этиологии**

Оценка чувствительности и специфичности экспресс-теста в диагностике пневмококковой пневмонии была проведена при обследовании 146 пациентов, госпитализированных в краевую больницу г. Перми с диагнозом «пневмония». В качестве «золотого стандарта» использован бактериологический метод исследования мокроты. Группу наблюдения составили 38 пациентов ($26,0 \pm 3,6$ %) с бактериологически подтвержденной пневмококковой пневмонией. В группу сравнения вошли 108 человек с пневмониями другой этиологии, включая таких возбудителей, как *M. tuberculosis*, выделенная из мокроты у 39 чел ($26,7 \pm 3,6$ %), *S. aureus* – у 23 ($15,8 \pm 3,0$ %), *H. influenzae* – у 21 ($14,3 \pm 2,8$ %), *M. pneumoniae* – у 15 ($10,3 \pm 2,5$ %), *K. pneumoniae* у 8 ($5,5 \pm 1,9$ %), *M. catarrhalis* – у 2 ($1,4 \pm 0,9$ %).

В ходе проведенного исследования было установлено, что в группе пациентов с бактериологически подтвержденным диагнозом «пневмококковая пневмония» антиген *S. pneumoniae* в моче был выявлен у 32 человек, соответственно у 6 пациентов экспресс-тест дал отрицательный результат. Среди пациентов с внебольничными пневмониями прочей этиологии, антиген *S. pneumoniae* в моче был обнаружен у 10 человек, в 98 случаях экспресс-теста дал отрицательный результат (табл. 6.30).

Претестовая вероятность наличия *S. pneumoniae* в отделяемом нижних дыхательных путей оказалась равной 28,7 %, доля правильных результатов теста – 89 % (табл. 6.31).

Таблица 6.30

Сравнительная оценка результатов лабораторного обследования больных внебольничными пневмониями с использованием иммунохроматографического экспресс-теста

Экспресс-тест	<i>S. pneumoniae</i> выделен	<i>S. pneumoniae</i> не выделен	Всего
Положительный результат	32	10	42
Отрицательный результат	6	98	104
Всего	38	108	146

Таблица 6.31

Характеристика критериев валидности иммунохроматографического экспресс-теста

Критерии валидности	Величина критерия
Чувствительность	84,2 %
Специфичность	90,7 %
Распространенность	28,7 %
Точность теста	89,0 %
Прогностическая ценность при отрицательном результате (ПЦ ⁻)	93,4 %
Прогностическая ценность при положительном результате (ПЦ ⁺)	78,6 %
Отношение правдоподобия положительного результата (ОП ⁺)	9,3
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП ⁻)	0,18

Показатель чувствительности теста составил 84,2 %, специфичности – 90,7 %, что согласуется с данными зарубежных авторов [210, 286].

Прогностическая ценность положительного результата (78,6 %) заключается в вероятности того, что пациент на данный момент действительно болен пневмококковой пневмонией, при этом лечащий врач может с большей уверенностью считать, что положительный результат теста подтверждает предполагаемый клинический диагноз.

Прогностическая ценность отрицательного результата (93,4 %) указывает на вероятность того, что у пациента отсутствует внебольничная пневмония, вызванная *S. pneumoniae*.

Отношение вероятности получения положительного результата теста у больного к вероятности положительного результата у здорового пациента

(ОП+) составило 9,3. Следует отметить, что при ОП+ = 1 диагностический тест считается абсолютно неинформативным и вероятность положительного результата одинакова у больных и у здоровых пациентов [107].

Таким образом, проведенные нами исследования и полученные при их анализе данные указывают на то, что больной внебольничной пневмококковой пневмонией с большей долей вероятности будет иметь положительный результат экспресс-теста в сравнении со здоровым человеком. Связь между положительным результатом теста и наличием пневмококковой инфекцией высока.

После получения высоких критериев валидности иммунохроматографического теста была проведена апробация экспресс-теста в клинической практике на базе Пермской краевой клинической инфекционной больницы. Под наблюдением находились 340 пациентов, поступивших в стационар с подтвержденным диагнозом «внебольничные пневмонии», мужчины - 185 чел. ($54,4 \pm 2,7 \%$), женщины – 155 ($45,6 \pm 2,7 \%$).

Пациенты до 50 лет составили $72,1 \pm 2,4 \%$, старше 51 года – $27,9 \pm 2,4 \%$ ($t = 12,849$; $p = 0,001$) (табл. 6.32).

Таблица 6.32

Распределение пациентов, госпитализированных с диагнозом «внебольничные пневмонии», по возрасту

Возраст (лет)	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
18-20	17	19 [18; 20]
21-30	113	25 [24; 28]
31-40	69	36 [34; 39]
41-50	46	44,5 [43; 48]
51-60	43	57 [55; 59]
61 и старше	52	67,5 [64; 73]
ВСЕГО	340	37 [26; 54,25]

Более половины пациентов были госпитализированы на 1–3 день от начала заболевания – 224 чел ($65,9 \pm 2,5 \%$), на 4–6 день – 87 чел ($25,6 \pm 2,3 \%$), на 7 день и позднее – 29 чел. ($8,5 \pm 1,5 \%$).

У большинства пациентов наблюдалось поражение одного легкого – у 247 чел. ($72,6 \pm 2,4 \%$), реже регистрировалась двусторонняя патология респираторного тракта – у 93 чел. ($27,4 \pm 2,4 \%$) ($t = 13,214$; $p = 0,001$).

Все пациенты были тестированы ИХМ на присутствие в моче антигена *S. pneumoniae* и бактериологическим методом - на наличие пневмококков в отделяемом носоглотки и в мокроте.

При исследовании мокроты у пациентов с ВП бактериологический метод позволил выявить *S. pneumoniae* у 68 чел. ($20,0 \pm 2,2 \%$), при исследовании отделяемого со слизистой носоглотки - у 14 чел ($4,1 \pm 1,1 \%$), причем у 9 из 14 чел. при отсутствии продуктивного кашля.

По результатам исследования иммунохроматографический тест был положительным у 122 человек ($35,8 \pm 2,6 \%$). При этом у всех лиц с высевом пневмококка экспресс - тест дал положительный результат, выявив содержание в моче пневмококкового клеточного полисахарида.

Следовательно, при верификации диагноза с использованием данного теста, антиген *S. pneumoniae* в моче определялся в 8,7 раза чаще, чем при бактериологическом исследовании назофарингеального мазка ($t = 11,229$; $p = 0,001$), и в 1,7 раза чаще, чем при таком же исследовании мокроты ($t = 4,639$; $p = 0,001$).

Следует заметить, что у 8 чел ($2,3 \pm 0,8 \%$), принимавших в течение 3–4 дней до поступления в стационар препараты, относящиеся к группе макролидов и полусинтетических пенициллинов, иммунохроматографический экспресс-тест также определил наличие антигена при отрицательном бактериологическом результате исследования мокроты.

Итак, первый опыт использования иммунохроматографического теста для диагностики пневмококковых пневмоний показал большую чувствительность его по сравнению с бактериологическим методом и возможность использования после приема антибактериальных препаратов. Положительным моментом является быстрое получение результата - через 15

минут от момента госпитализации больного с диагнозом «внебольничная пневмония».

Вследствие вышесказанного, для постановки точного диагноза, опираясь на клинические проявления заболевания, можно рекомендовать применение иммунохроматографического теста, что позволит на 15,8 % увеличить долю этиологически расшифрованных пневмококковых пневмоний и своевременно начать адекватную этиотропную терапию.

При оценке чувствительности и специфичности экспресс-теста в диагностике пневмококковой пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов было обследовано 167 чел. с 4А и 4Б стадиями инфекции, в фазе прогрессирования, госпитализированных в краевую больницу г. Перми с диагнозами «пневмония». Из них группу наблюдения составили 53 пациента ($31,7 \pm 3,6$ %) с бактериологически подтвержденной пневмококковой пневмонией. В группу сравнения вошли 114 человек с пневмониями другой этиологии, включая таких возбудителей, как *M. tuberculósis*, выделенная из мокроты у 72 чел. ($43,1 \pm 3,8$ %), *S. aureus* – у 29 ($17,4 \pm 2,9$ %), *H. influenzae* – у 13 ($7,8 \pm 2,0$ %).

Результатами исследования установлено, что в группе пациентов ($n = 53$) с бактериологически подтвержденным диагнозом антиген *S. pneumoniae* в моче был выявлен у 42 человек, у 11 пациентов экспресс-тест дал отрицательный результат. Среди пациентов с внебольничными пневмониями прочей этиологии (группа сравнения) антиген *S. pneumoniae* в моче был обнаружен у 9 человек, в 105 случаях экспресс-тест дал отрицательный результат (табл. 6.33).

Таким образом, показатель чувствительности теста при верификации пневмоний, вызванных *S. pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов составил 79,2 %, специфичности – 92,1 %, что указывает на возможность использования иммунохроматографического теста для диагностики неинвазивных бактериальных пневмоний у данной категории лиц.

Таблица 6.33

Сравнительная оценка результатов лабораторного обследования ВИЧ-позитивных пациентов с бактериальными пневмониями с использованием иммунохроматографического экспресс-теста

Экспресс-тест	<i>S. pneumoniae</i> выделен	<i>S. pneumoniae</i> не выделен	Всего
Положительный результат	42	9	51
Отрицательный результат	11	105	116
Всего	53	114	167

При апробации экспресс-теста в клинической практике у ВИЧ-позитивных пациентов, госпитализированных в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу под наблюдением находились 195 чел., поступивших в стационар с подтвержденным рентгенологически диагнозом пневмония, из них мужчин - 112 чел. ($57,4 \pm 3,5$ %), женщин - 83 ($42,6 \pm 3,5$ %) (табл. 6.34).

Таблица 6.34

Распределение ВИЧ-позитивных пациентов, госпитализированных с пневмониями, по возрасту, полу

Возраст (лет)	Мужчины		Женщины	
	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
18-19	2	18,5 [18,2;18,7]	3	19 [18,5; 19]
20-29	31	26 [23,5; 28]	24	24 [22; 25]
30-39	44	36 [35; 38]	37	33 [32; 34]
40-49	35	43 [42; 45]	19	43 [42; 44]
ВСЕГО	112	36 [28,75; 41,25]	83	33 [25; 38,5]

На 1–2 день от начала заболевания госпитализировано 12 чел. ($6,2 \pm 1,7$ %), на 3–4 день – 38 чел. ($19,5 \pm 2,8$ %), на 5–6 день – 79 чел. ($40,5 \pm 3,5$ %), на 7 день и позднее – 66 чел. ($33,8 \pm 3,3$ %), что позволило отметить позднюю обращаемость ВИЧ-позитивных пациентов за медицинской помощью и позднюю госпитализацию у $74,3 \pm 3,1$ % больных.

Все пациенты обследованы бактериологическим методом и ИХМ. Следует отметить, что на момент госпитализации у 82 чел. ($42,0 \pm 3,5$ %) отсутствовал продуктивный кашель, а 29 чел. ($14,8 \pm 2,5$ %) принимали антибиотики в течение 1–2 дней.

При исследовании мокроты бактериологическим методом у 113 ВИЧ-положительных пациентов в $19,4 \pm 2,8$ % случаев (38 чел.) выявлен *S. pneumoniae*, что позволило этиологически верифицировать диагноз.

По результатам исследования иммунохроматографический тест был положительным у 76 человек ($38,9 \pm 3,4$ %). Примечательно, что у 43 чел. с высевом пневмококка из мокроты ИХМ дал положительный результат, выявив содержание в моче пневмококкового клеточного полисахарида.

Следовательно, при верификации диагноза с использованием данного теста антиген *S. pneumoniae* в моче определялся в 2,0 раза чаще, чем при бактериологическом исследовании мокроты ($t = 4,427$; $p = 0,001$), а эффективность использования данного теста составила $19,5 \pm 2,8$ %.

Также следует отметить, что из 29 ВИЧ-положительных пациентов, принимавших антибактериальные препараты в течение 1–2 дней, ИХМ определил наличие антигена у 7 чел ($3,5 \pm 1,3$ %) при отрицательном бактериологическом результате исследования мокроты, в остальных случаях экспресс-тест диагностировал в моче пневмококковый клеточный полисахарид при отсутствии продуктивного кашля.

Таким образом, экспресс-тест при верификации неинвазивных бактериальных пневмоний в группе ВИЧ-положительных пациентов демонстрирует высокие показатели чувствительности – 79,2 %, специфичности – 92,1 % и эффективности – 19,5 %, что сопоставимо с полученными нами результатами в общей популяции (чувствительность – 84,2 %, специфичность – 90,7 %, эффективность – 15,8 %).

В последующем была проведена оценка чувствительности и специфичности экспресс-теста в диагностике пневмоний вызванных *S. pneumoniae* у медицинских работников. Обследовано 72 работника

здравоохранения, госпитализированных в краевую больницу г. Перми с диагнозом «пневмония». Из них группу наблюдения составили 23 пациента ($31,9 \pm 5,4$ %) с бактериологически подтвержденной пневмококковой пневмонией. В группу сравнения вошли 49 человек с пневмониями другой этиологии, включая таких возбудителей, как *M. tuberculosis* - у 21 чел. ($29,2 \pm 5,3\%$), *S. aureus* – у 19 ($26,4 \pm 5,1\%$), *H. influenzae* – у 7 ($9,7 \pm 3,4$ %), *K. pneumoniae* – у 2 ($2,8 \pm 1,9$ %).

В ходе проведенных исследований было установлено, что в группе пациентов ($n = 23$) с бактериологически подтвержденным диагнозом «пневмония, вызванная *S. pneumoniae*» антиген пневмококка в моче был выявлен у 18 человек, у 5 пациентов экспресс-тест дал отрицательный результат. Среди пациентов ($n = 49$) с бактериальными пневмониями прочей этиологии антиген *S. pneumoniae* в моче был обнаружен у 3 человек, в 46 случаях экспресс-тест дал отрицательный результат (табл. 6.35).

Таблица 6.35

Сравнительная оценка результатов лабораторного обследования
медицинских работников с бактериальными пневмониями
с использованием иммунохроматографического экспресс-теста

Экспресс-тест	<i>S. pneumoniae</i> выделен	<i>S. pneumoniae</i> не выделен	Всего
Положительный результат	18	3	21
Отрицательный результат	5	46	51
Всего	23	49	72

Таким образом, показатель чувствительности теста составил 78,3 %, специфичности – 93,8 %, что статистически не отличалось от полученных нами ранее результатов ($p > 0,05$).

В последующем, для определения эффективности экспресс-теста у госпитализированных в краевую инфекционную больницу медицинских работников с диагнозом пневмония проводилось обследование данной группы лиц бактериологическим методом и ИХМ. Под наблюдением

находились 97 работников здравоохранения, поступивших в стационар с подтвержденным диагнозом «внебольничные пневмонии», мужчин было 42 чел. ($43,3 \pm 5,0 \%$), женщин – 55 ($56,7 \pm 5,0 \%$). Более половины пациентов ($58,7 \pm 4,9 \%$) относились к трудоспособному возрасту до 49 лет (табл. 6.36)

Таблица 6.36

Распределение медицинских работников, госпитализированных с пневмониями, по полу и возрасту

Возраст (лет)	Мужчины		Женщины	
	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]	абс.	Me [Q ₁ ; Q ₃]
20-29	2	26 [24,5; 27,5]	2	25,5 [24,2; 26,7]
30-39	15	35 [32; 36,5]	13	34 [32; 36]
40-49	13	45 [43; 47]	12	46 [44,5; 4]
50-59	10	55 [53,2; 57,7]	19	56 [52,5; 5]
60 и старше	2	62 [61; 63]	9	64 [62; 65]
ВСЕГО	42	43 [35,2; 52]	55	51 [37,5; 57]

Следует отметить, что на 1–2 день от начала заболевания обратился лишь 1 пациент ($1,0 \pm 1,0 \%$), на 3–4 день – 19 чел. ($19,5 \pm 4,0 \%$), на 5–6 день – 43 чел. ($44,3 \pm 5,0 \%$), на 7 день и позднее – 35 чел. ($36,0 \pm 4,8 \%$), что позволило зарегистрировать позднюю обращаемость работников здравоохранения за медицинской помощью и их госпитализацию на 5 день заболевания и позднее у $80,3 \pm 4,0 \%$ больных.

Все пациенты были тестированы ИХМ на присутствие в моче антигена *S. pneumoniae* и бактериологическим методом на выявление патогена в мокроте.

Примечательно, что на момент госпитализации у 48 чел. ($49,4 \pm 5,0 \%$) отсутствовал продуктивный кашель, а 31 чел. ($31,9 \pm 4,7 \%$) проводили симптоматическую и иммуномодулирующую терапию (в связи с самоустановленным диагнозом острого респираторного заболевания). Антибактериальную терапию в течение 1–3 дней до госпитализации получали 27 чел ($27,8 \pm 4,5 \%$).

При исследовании мокроты у 48 пациентов с неинвазивными пневмониями бактериологический метод позволил выявить пневмококк у 19 чел. ($19,6 \pm 4,0 \%$), благодаря чему был этиологически верифицирован диагноз пневмонии.

По результатам исследования мочи у 97 пациентов иммунохроматографический тест был положительным у 39 человек ($40,2 \pm 4,9 \%$). При этом, экспресс-тест выявил наличие антигенов *S. pneumoniae* у всех лиц с бактериологически подтвержденным высевом, а также у 9 пациентов, принимавших антибактериальные препараты в течение 1–2 дней (амоксцицилина клавуланат, кларитромицин, ко-тримоксазол). У 11 пациентов с отсутствием продуктивного кашля ИХМ также позволил определить в моче пневмококковый клеточный полисахарид.

Следовательно, при верификации диагноза с использованием данного теста, антиген *S. pneumoniae* в моче определялся в 2,0 раза чаще, чем при бактериологическом исследовании мокроты ($t = 3,257$; $p = 0,002$).

Применение иммунохроматографического теста для диагностики не инвазивных пневмококковых пневмоний у медицинских работников в сравнении с микробиологическим методом исследования позволило выявить высокие показатели чувствительности – 78,3%, специфичности – 93,8 %, а также значимую эффективность 20,6 %. Данные результаты диктуют возможность его использования при работе с пациентами, служащими в здравоохранении, где распространена практика самолечения и поздней обращаемости за медицинской помощью.

6.2. Сравнительный анализ специфичности и чувствительности иммунохроматографического экспресс-теста и полимеразной цепной реакции в диагностике неинвазивных внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии

Проведено клинико-лабораторное обследование 32 пациентов (от 18 до 62 лет), поступивших в стационар с диагнозом «внебольничная пневмония».

При верификации внебольничной пневмонии до назначения антибактериальных препаратов в каждом случае с помощью бактериологического метода исследовали мокроту. Одновременно у пациентов проводили забор мочи для выявления антигена *S. pneumoniae* тест-системой «Vinaх NOW Alere Inc», США с помощью ИХМ и мокроты для выявления ДНК *S. pneumoniae* тест системой «РеалБест ДНК *S. pneumoniae*», Россия методом ПЦР.

В ходе проведенного исследования у 32 человек с рентгенологически подтвержденной неинвазивной формой внебольничной пневмонии из мокроты, в 21 случае ($65,6 \pm 8,3$ %) бактериологическим методом был выделен *S. pneumoniae*. Эти пациенты составили группу наблюдения. У оставшихся 11 человек этиология заболевания была обусловлена *S. aureus* – у 8 чел. ($25,0 \pm 7,6$ %), *M. tuberculosis* – у 3 чел. ($9,4 \pm 5,1$ %) – они вошли в группу контроля. С помощью ПЦР у 21 пациента (100,0 %) с бактериологически подтвержденным диагнозом «пневмококковая пневмония» была выявлена ДНК *S. pneumoniae* в мокроте (табл. 6.37).

Таблица 6.37

Результаты лабораторной верификации неинвазивных пневмоний с использованием бактериологического и молекулярно-биологического методов исследования

Полимеразная цепная реакция	<i>S. pneumoniae</i> выделен	<i>S. pneumoniae</i> не выделен	Всего
Положительный результат	21	2	23
Отрицательный результат	0	9	9
Всего	21	11	32

При исследовании мокроты у 11 пациентов с пневмонией не пневмококковой этиологии у 9 чел. ($81,8 \pm 11,6$ %) ДНК пневмококка не выявлена и лишь у 2 чел. ($18,2 \pm 11,6$ %) в ПЦР получен положительный результат. Таким образом, молекулярно-биологический метод

характеризовался высокими критериями валидности: чувствительность составила 100,0 %, специфичность – 81,8 %.

Обследование 21 пациента с неинвазивными пневмококковыми пневмониями ИХМ позволило выявить антиген *S. pneumoniae* в моче у 19 (90,5 ± 6,4 %) человек, результаты были отрицательными у 2 (9,5 ± 6,4 %). В группе пациентов с поражением легочной ткани другой этиологии (*S. aureus* и *M. tuberculosis*) у 10 чел. (90,9 ± 8,7 %) выявлен отрицательный результат и у 1 чел. (9,1 ± 8,7 %) положительный (табл. 6.38).

Таблица 6.38

Результаты лабораторной верификации неинвазивных пневмоний с использованием бактериологического и иммунохроматографического методов исследования

Экспресс-тест	<i>S. pneumoniae</i> выделен	<i>S. pneumoniae</i> не выделен	Всего
Положительный результат	19	1	20
Отрицательный результат	2	10	12
Всего	21	11	32

Показатель чувствительности ИХМ составил 90,5 %, уступив молекулярно-биологическому методу исследования, однако показатель специфичности превысил таковой у ПЦР - 90,9 % против 81,8 %.

Таким образом, нами было установлено, что ИХМ (иммунохроматографический экспресс-тест) превышает ПЦР по показателям специфичности, уступая по чувствительности при не инвазивных пневмониях. При сравнении критериев валидности обоих тестов статистически достоверных различий мы не получили (табл. 6.39).

Следовательно, положительный результат, полученный в данных методиках, с большей достоверностью поможет лечащему врачу подтвердить пневмококковую этиологию тяжелой пневмонии, протекающей с

осложнениями, дающей высокие показатели летальности и своевременно назначить антибактериальную терапию.

Таблица 6.39

Характеристика критериев валидности иммунохроматографического метода (ИХМ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Критерии валидности	При ИХМ	При ПЦР
Чувствительность	90,5 %	100,0 %
Специфичность	90,9 %	81,8 %
Распространенность	62,5 %	71,8 %
Точность теста	90,6 %	93,7 %
Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦ ⁻)	85,1 %	100,0 %
Прогностическая ценность положительного результате (ПЦ ⁺)	94,3 %	93,3 %
Отношение правдоподобия положительного результата (ОП ⁺)	9,05	5,2
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП ⁻)	0,1	0

Напротив, при отрицательном результате усилия лечащего врача будут направлены на купирование патологического процесса иной этиологии, что особо актуально в условиях роста антибиотикорезистентности возбудителей на современном этапе.

6.3. Сравнительный анализ специфичности и чувствительности иммунохроматографического экспресс-теста и полимеразной цепной реакции в диагностике инвазивных внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии

Проведено клинико-лабораторное обследование 39 пациентов (от 18 до 62 лет), поступивших в стационар с диагнозом «внебольничная пневмония, тяжелое течение». Заболевание у $66,7 \pm 7,5$ % пациентов (26 чел.) осложнено гнойным менингитом, у $33,3 \pm 7,5$ % (13 чел.) – сепсисом.

При верификации внебольничной пневмонии до назначения антибактериальных препаратов в каждом случае с помощью бактериологического метода исследовали мокроту, кровь, спинномозговую жидкость. Одновременно у пациентов проводили забор мочи для выявления антигена *S. pneumoniae* тест-системой «Binax NOW Alere Inc», США с помощью ИХМ и крови для выявления ДНК *S. pneumoniae* тест системой

«Ампли Сенс® *N. meningitidis* / *H. influenzae* / *S. pneumoniae* - FL», Россия методом ПЦР.

В ходе проведенного исследования у 39 человек с рентгенологически подтвержденной тяжелой формой внебольничной пневмонии из мокроты, а также крови и ликвора в 24 случаях ($61,6 \pm 7,8$ %) бактериологическим методом был выделен *S. pneumoniae*, эти пациенты составили группу наблюдения. Группу контроль составили оставшиеся 15 человек этиология заболевания у которых была обусловлена прочими возбудителями: *H. influenzae* – у 6 чел. ($15,4 \pm 5,8$ %), *S. aureus* – у 5 чел. ($12,8 \pm 5,3$ %), *K. pneumoniae* – у 4 ($10,2 \pm 4,8$ %). Из 24 пациентов, с бактериологически подтвержденным диагнозом «пневмококковая пневмония», осложненная гнойным менингитом (15 чел.) и сепсисом (9 чел.), у 23 человек ($95,8 \pm 4,1$ %) с помощью ПЦР была выявлена ДНК *S. pneumoniae* в крови и СМЖ. У 1 чел. ($4,2 \pm 4,1$ %) молекулярно-биологический метод исследования дал отрицательный результат (табл. 6.40).

Таблица 6.40

Результаты лабораторной верификации инвазивных пневмоний с использованием бактериологического и молекулярно-биологического методов исследования

Полимеразная цепная реакция	<i>S. pneumoniae</i> выделен	<i>S. pneumoniae</i> не выделен	Всего
Положительный результат	23	1	24
Отрицательный результат	1	14	15
Всего	24	15	39

При исследовании стерильных локусов у 15 пациентов с тяжелой формой пневмонии не пневмококковой этиологии у 14 чел. ($93,3 \pm 6,5$ %) ДНК пневмококка не выявлена и лишь у 1 чел. ($6,7 \pm 6,5$ %) в ПЦР получен положительный результат. Таким образом, молекулярно-биологический метод характеризовался высокими критериями валидности в диагностике

инвазивных форм пневмококковых пневмоний: чувствительность составила 95,8 %, специфичность – 93,3 %.

Обследование 24 пациентов с инвазивными пневмококковыми пневмониями ИХМ позволило выявить антиген *S. pneumoniae* в моче у 19 (79,2 ± 8,3 %) человек, результаты были отрицательными у 5 (20,8 ± 8,3 %). В группе пациентов с поражением легочной ткани другой этиологии (*S. aureus*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae*) у 14 чел. (93,3 ± 6,5 %) выявлен отрицательный результат и у 1 чел. (6,7 ± 6,5 %) положительный (табл. 6.41).

Таблица 6.41

Результаты лабораторной верификации инвазивных пневмоний с использованием бактериологического и иммунохроматографического методов исследования

Экспресс-тест	<i>S. pneumoniae</i> выделен	<i>S. pneumoniae</i> не выделен	Всего
Положительный результат	19	1	20
Отрицательный результат	5	14	19
Всего	24	15	39

Показатель чувствительности ИХМ составил 79,2 %, уступив молекулярно-биологическому методу исследования, показатель специфичности, как и при ПЦР, был 93,3 %.

Таким образом, полученные результаты согласуются с исследованиями отечественных и зарубежных авторов [21, 180, 197, 210], а также с исследованиями, приведенными нами в главе 3.3.1. где у пациентов с ВП, вызванными *S. pneumoniae* и протекающими без осложнений, чувствительность ИХМ составляла 84,2 %, а специфичность 90,7 %.

Полученные данные при использовании иммунохроматографического теста для диагностики инвазивных ВП, протекающих с диссеминацией возбудителя, также позволяют рекомендовать данный метод к широкому использованию в практическом здравоохранении.

В то же время нами было установлено, что ИХМ (иммунохроматографический экспресс-тест) не уступает ПЦР по показателям специфичности при инвазивных пневмониях, осложнившихся гнойными менингитами и сепсисом ($p > 0,05$). При сравнении критериев валидности обоих тестов статистически достоверных различий мы также не получили (табл. 6.42).

Таблица 6.42

Характеристика критериев валидности иммунохроматографического метода (ИХМ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Критерии валидности	При ИХМ	При ПЦР
Чувствительность	79,2 %	95,8 %
Специфичность	93,3 %	93,3 %
Распространенность	51,2 %	61,5 %
Точность теста	84,6 %	94,8 %
Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦ ⁻)	81,0 %	93,2 %
Прогностическая ценность положительного результате (ПЦ ⁺)	92,5 %	95,8 %
Отношение правдоподобия положительного результата (ОП ⁺)	11,2	13,5
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП ⁻)	0,2	0,05

Вместе с тем, доказанные высокие показатели чувствительности и специфичности ПЦР, а также возможность проведения анализа после начала антибактериальной химиотерапии и быстрота выполнения, позволяют использовать ее для диагностики тяжелых ВП пневмококковой этиологии. Наши результаты подтверждаются отечественными работами, которые отмечают высокую частоту обнаружения *S. pneumoniae* в патологическом материале, полученном от больных внебольничными пневмониями при применении ПЦР в отличие от бактериологического метода.

Итак, опираясь на полученные результаты, предлагаем включить ИХМ в алгоритм диагностики ВП пневмококковой этиологии у взрослых (рис. 6.34).



Рисунок 6.34. Алгоритм лабораторной диагностики пневмококковых пневмоний

Таким образом, проведенные нами исследования по диагностической значимости двух лабораторных тестов, используемых для верификации пневмококковых пневмоний, показали возможности применения ИХМ не только при не осложненных ВП, но также как и ПЦР при тяжелых ВП, протекающих с осложнениями в виде гнойного менингита и сепсиса, благодаря высоким показателям специфичности и чувствительности, позволяющим получить надежные результаты по этиологической расшифровке заболевания и своевременно назначить адекватную антимикробную терапию.

ГЛАВА 7

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

7.1. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у ВИЧ- позитивных пациентов (оценка реактогенности, безопасности и профилактической эффективности полисахаридной пневмококковой вакцины)

При исследовании по изучению безопасности, реактогенности, иммуногенности и профилактической эффективности полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакцины проведена иммунизация 100 взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов с 3 и 4А стадиями заболевания, в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст 28 [26; 33] лет), имеющих количество CD₄⁺-Т-лимфоцитов в крови не ниже 440 мкл⁻¹ (группа наблюдения). У 52 ВИЧ-позитивных пациентов (52,0 ± 4,9 %) с 4А стадией длительность заболевания превышала 6 лет, у 48 (48,0 ± 4,9 %) с 3 стадией заболевания была менее продолжительной – до 6 лет (табл. 7.43).

Таблица 7.43

Распределение привитых ВИЧ-позитивных пациентов по возрасту, полу
и стадии заболевания

Стадия	Мужчины (n = 45)						Женщины (n = 55)					
	20-29		30-39		40 и старше		20-29		30-39		40 и старше	
	абс	% ± m	абс	% ± m	Абс	% ± m	абс	% ± m	абс	% ± m	абс	% ± m
3	12	50,0 ± 9,6	9	56,2 ± 7,4	2	40,0 ± 7,3	13	35,1 ± 6,4	10	66,7 ± 6,4	2	66,7 ± 6,4
4А	12	50,0 ± 9,6	7	43,8 ± 7,4	3	60,0 ± 7,3	24	64,9 ± 6,4*	5	33,3 ± 6,4*	1	33,3 ± 6,4
Итого	24	53,3 ± 7,4	16	35,6 ± 7,1	5	11,1 ± 4,7	37	67,3 ± 6,3	15	27,3 ± 6,0	3	5,4 ± 3,0

* статистически достоверные (p < 0,05) различия между стадиями заболевания

Группу сравнения составили 100 ВИЧ-позитивных лиц, с 3 и 4А стадиями заболевания, которые не были привиты против ПИ, в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст 28,5 [26; 33] лет), имеющих количество CD₄⁺-Т-лимфоцитов в крови не ниже 440 мкл⁻¹ (в среднем 545 [510; 602,5] в мкл⁻¹). Пациенты обеих групп являлись потребителями никотина, прием

психоативных веществ на момент иммунизации в группе наблюдения отрицали, но не исключали их употребление в анамнезе жизни.

Анализ течения поствакцинального периода показал, что у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов поствакцинальных реакций не зарегистрировано ($94 \pm 2,4$ %). В группе наблюдения отмечалось лишь 6 ($6,0 \pm 2,4$ %) поствакцинальных реакций, включая 3 ($3,0 \pm 1,7$ %) местные, 2 ($2,0 \pm 1,4$ %) общие и 1 ($1,0 \pm 0,9$ %) комбинированную реакцию. Все местные реакции были слабовыраженными и характеризовались появлением гиперемии размером 10–30 мм в месте введения вакцины продолжительностью 2–4 дня. Общие поствакцинальные реакции в двух случаях были слабой степени выраженности, в виде субфебрильной температуры до $37,5$ °С и незначительного недомогания, развивались в первые сутки после вакцинации и купировались в течение 1 – 2 дней. В одном случае в течение суток наблюдалось повышение температуры до $38,4$ °С и инфильтрат до 2 см продолжительностью 4 дня.

Дальнейшее наблюдение за привитыми выявило ряд симптомов, возникших у трех пациентов через 1 – 2 месяца после иммунизации. Они характеризовались повышением температуры тела от $37,2$ до $38,6$ °С, головной болью и болью в горле, насморком, кашлем, ознобом, незначительными миалгиями и артралгиями. Экспертная оценка данных клинико-лабораторных исследований позволила расценить эти явления как присоединение интеркуррентных заболеваний в поствакцинальный период (острые респираторные вирусные инфекции, обострение хронического тонзиллита). Все клинические симптомы возникли в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями.

Анализ результатов общего анализа крови в группе привитых не выявил статистически достоверных различий до и после вакцинации (табл. 7.44).

Показатели общего анализа мочи как до, так и после иммунизации находились в пределах физиологической нормы.

При оценке результатов биохимического анализа крови также не установлено их достоверных различий в динамике наблюдения (табл. 7.45). Не выявлено нарушений пигментного, белкового обмена, ферментативная активность печени не отклонялась от нормы. Таким образом, статистически достоверных отличий исходных данных от результатов, полученных в процессе наблюдения за привитыми пациентами, не выявлено ($t = 0,139$; $p = 0,967$).

Таблица 7.44

Показатели гемограммы ВИЧ инфицированных пациентов до и после иммунизации (Me [Q₁; Q₃])

Показатели (норма)	До вакцинации	На 28 день после вакцинации
Эритроциты ($3,0-5,6 \times 10^{12}/л$)	4,6 [4,3; 4,9]	4,6 [4,2; 4,9]
Лейкоциты ($4,0-8,0 \times 10^9/л$)	5,7 [4,7; 7,2]	5,7 [4,9; 6,2]
Эозинофилы (0,0–6,0%)	2 [1; 2,25]	2 [1; 3]
Нейтрофилы палочкоядерные (0,0–6,0%)	3 [2; 4]	3 [2; 3]
Нейтрофилы сегментоядерные (47,0–72,0%)	56 [49,5; 61,2]	55,5 [51; 59]
Лимфоциты (18,0–40,0%)	33 [29; 39]	33 [30; 37,2]
Моноциты (2,0–11,0%)	6 [5; 7]	6,5 [5; 8]
СОЭ (0,0–20,0 мм/ч)	20 [15,7; 25]	20,5 [18; 25]

* статистически достоверные различия до и после вакцинации отсутствуют ($p > 0,05$)

Таблица 7.45

Показатели биохимического анализа крови ВИЧ-инфицированных пациентов до и после иммунизации (Me [Q₁; Q₃])

Показатели (норма)	До вакцинации	На 28 день после вакцинации
Общий билирубин (5–21,0 мкмоль/л)	18 [12,7; 20]	19 [14,4; 21]
АЛТ (0–40 Ед / л)	40,5 [33; 45]	40 [32; 44]
АСТ (0–40 Ед / л)	34,5 [30; 42,2]	34 [30; 39,2]
Креатинин (44,0–100,0 мкм/л)	68 [64; 76,7]	67 [62,7; 69]
Мочевина (2,2–7,2 ммоль/л)	3,5 [3,2; 3,9]	3,8 [3,4; 4,3]
Общий белок (65,0–85,0 г/л)	72 [68; 76,7]	73 [67; 77]

* статистически достоверные различия до и после вакцинации отсутствуют ($p > 0,05$)

Концентрация сывороточных IgE не повышалась в течение всего периода наблюдения. До вакцинации СГТА IgE-антител составляла $75,5 \pm 4,7$ УЕ/мл, к 28 дню от момента иммунизации - $64,4 \pm 3,2$ УЕ/мл.

Показатель вирусной нагрузки до иммунизации составлял $\log_{10} 4,82 \pm 0,1$ копий/мл, через 28 дней после вакцинации $\log_{10} 4,87 \pm 0,1$ копий/мл ($t = 0,198$; $p = 0,843$), что указывало на отсутствие у пневмококковой вакцины свойств, обуславливающих прогрессирование ВИЧ-инфекции.

Динамика показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови у пациентов в группе наблюдения на фоне иммунизации пневмококковой вакциной выявила их снижение до $492,9 \pm 8,0$ клеток/мкл ($t = 6,725$; $p = 0,002$), с последующим возвращением к фоновым показателям через 6 месяцев ($t = 1,795$; $p = 0,074$). (рис. 7.35).

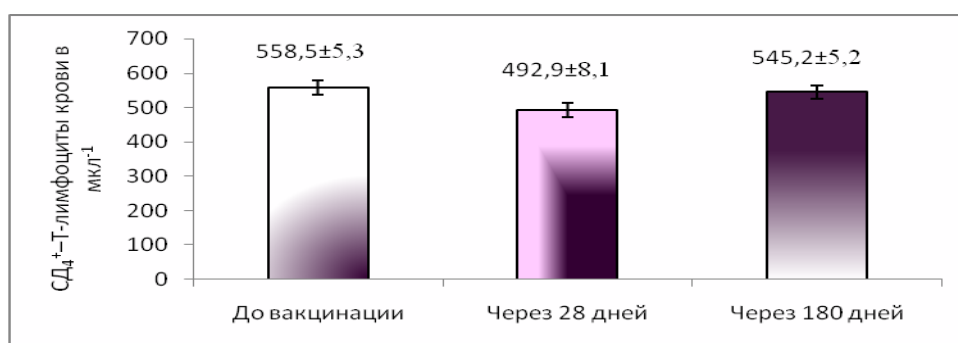


Рисунок 7.35. Динамика показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне иммунизации пневмококковой вакциной (М ± m)

Таким образом, прогрессирования основного заболевания у всех привитых нами пациентов не наблюдалось, что подтверждает данные зарубежной литературы, указывающие на возможность временного изменения показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов после обычной иммунизации, не влияющего на течение болезни [183].

Следует обратить внимание, что у привитых пациентов отмечалось достоверное снижение показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови к 28 дню после вакцинации вне зависимости от длительности ВИЧ-инфекции: у ВИЧ-позитивных пациентов с продолжительностью заболевания до 6 лет (3 стадия болезни) и более 6 лет (4 стадия заболевания) ($t = 6,889$; $p = 0,004$ и $t = 23,147$; $p = 0,001$) (табл. 7.46).

Количество CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови у ВИЧ-позитивных пациентов с 3 и 4 стадиями ВИЧ-инфекции, до и после иммунизации пневмококковой вакциной ($M \pm m$)

Стадия	До вакцинации	через 28 дней после вакцинации	через 180 дней после вакцинации
3 стадия (n = 48)	608,1 ± 3,5	573,5 ± 3,6*	594,6 ± 2,8*
4 стадия (n = 52)	512,7 ± 3,1	418,5 ± 2,5*	499,6 ± 2,8*

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия до и после вакцинации

Оценка содержания IgG-антител к СП *S. pneumoniae* до иммунизации не обнаружила среди ВИЧ-инфицированных пациентов лиц, серонегативных к пневмококку. СГТА до прививки составила $47,7 \pm 1,3$ УЕ/мл. Индивидуальные уровни антител к *S. pneumoniae* варьировали от 12,1 до 96,1 УЕ/мл. После вакцинации концентрация специфических IgG-антител к смеси полисахаридов возросла в 2,8 раза (рис. 7.36).

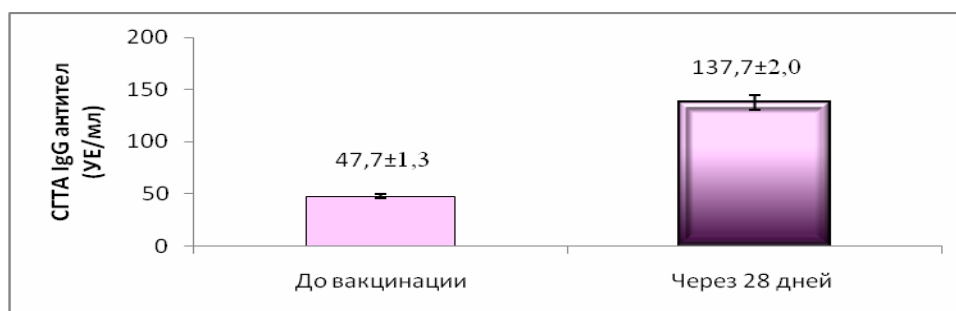


Рисунок 7.36. Средняя геометрическая титра антител IgG-антител (УЕ/мл) у ВИЧ-инфицированных пациентов до и после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной ($M \pm m$)

При этом выраженный иммунный ответ был установлен у ВИЧ-инфицированных и в 3 и в 4А стадиях ВИЧ инфекции (табл. 7.47).

Таблица 7.47

СГТА IgG-антител (УЕ/мл) у ВИЧ-инфицированных, с разной продолжительностью заболевания, до и после иммунизации пневмококковой вакциной ($M \pm m$)

Стадия	до вакцинации	через 28 дней после вакцинации	через 180 дней после вакцинации
3 стадия (n = 48)	49,8 ± 2,3	141,5 ± 3,4*	166,5 ± 2,9*
4 стадия (n = 52)	45,8 ± 1,2	134,3 ± 2,2*	144,0 ± 2,6*

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия до и после вакцинации

Оценка эпидемиологической эффективности полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов показала, что в группе наблюдения заболеваемость острыми респираторными заболеваниями на фоне иммунизации снизилась в 2,8 раза и составила 5,0 на 100 привитых ВИЧ-позитивных пациентов ($p < 0,05$) (рис. 7.37).

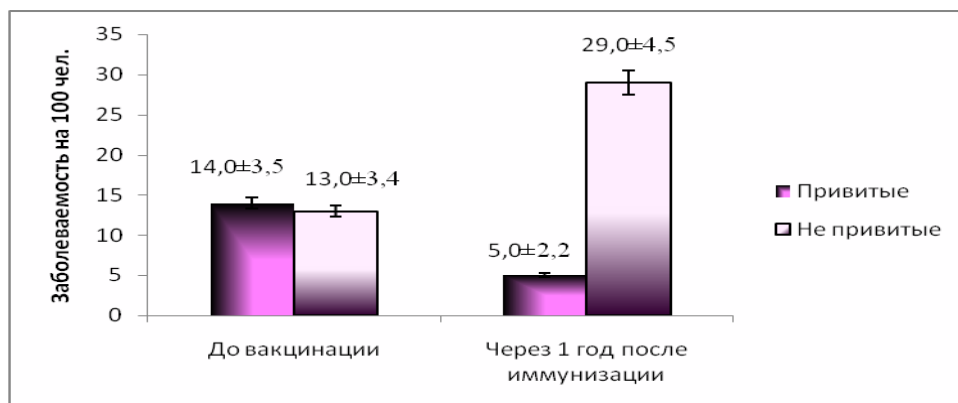


Рисунок 7.37. Профилактическая эффективность пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов через год после вакцинации в сравнении с довакцинальными показателями (на $100 \pm m$) (заболеваемость острыми респираторными заболеваниями)

В группе сравнения заболеваемость за этот же период увеличилась в 2,2 раза: 13,0 и 29,0 на 100 ($p < 0,05$) соответственно.

Индекс профилактической эффективности вакцины «Пневмо-23» при иммунизации ВИЧ-позитивных пациентов составил 5,8, а относительный риск заболевания в группе привитых – 0,05, в группе сравнения – 0,29.

Следует заметить, что в группе привитых не зарегистрировано ни одного случая поражения респираторного тракта пневмококковой этиологии. В группе сравнения наблюдались 14 случаев пневмоний, из них в 4 % имело место тяжелое течение заболевания, осложненное пульмогенным сепсисом, в 2 % случаев были зарегистрированы обострения хронического бронхита, вызванные *S. pneumoniae*, подтвержденные микробиологическим методом диагностики и рентгенологическим исследованием. Коэффициент защищенности в течение первого года составил 100 %.

Полученные нами результаты по иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов полисахаридной пневмококковой вакциной свидетельствуют о низкой реактогенности и безопасности вакцины. Активное наблюдение за привитыми в поствакцинальном периоде выявило лишь незначительное количество слабовыраженных кратковременных (2–4 дня) поствакцинальных реакций. Поствакцинальных осложнений, сильных местных и общих поствакцинальных реакций не было. Никто из пациентов не предъявлял каких-либо жалоб на ухудшение их самочувствия в динамике иммунизации, что свидетельствует о хорошей переносимости вакцины. Как известно, концентрация сывороточных IgE рассматривается, с одной стороны, как показатель гуморального ответа организма на раздражения, с явлениями гиперчувствительности немедленного типа, а с другой стороны, как показатель латентной сенсibilизации, вызванной иммунизацией пациентов, которая может протекать без клинических проявлений анафилактических реакций и характеризует иммунотоксическое и аллергическое действие вакцины. Полученные результаты позволили выявить отсутствие данных реакций.

Оценка количества CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови и значения вирусной нагрузки свидетельствовали об отсутствии прогрессирования основного заболевания и активизации инфекционного процесса на фоне иммунизации.

Установлена высокая иммуногенность вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных: СГТА к ПС *S. pneumoniae* после иммунизации увеличилась в 2,8 раза и достигла протективного уровня.

Зарегистрирована высокая профилактическая эффективность вакцинации ВИЧ-инфицированных. Число заболеваний респираторного тракта в группе привитых снизилось в 2,8 раза, в то время как в группе непривитых заболеваемость острыми респираторными инфекциями увеличилась более чем в 2,2 раза. Индекс эпидемиологической эффективности вакцины «Пневмо-23» при иммунизации ВИЧ-позитивных составил 5,8. Заболеваний, обусловленных *S. pneumoniae* среди привитых

ВИЧ-инфицированных, не было, в то время как в группе контроля имели место 14 случаев пневмококковой инфекции, включая 2 инвазивные формы. Оценка профилактической эффективности пневмококковой вакцины у пациентов с высоким уровнем распространения инфекции (442 на 100 000 населения) с использованием бактериологического метода для подтверждения пневмококковой природы заболевания является важным фактором, свидетельствующим о высоком уровне доказательности проведенных исследований.

Таким образом, полисахаридная вакцина «Пневмо-23» при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуется низкой реактогенностью, высоким профилем безопасности и иммуногенности.

Приведенные результаты свидетельствуют о высоком профилактическом эффекте вакцинации ВИЧ-позитивных пациентов при отсутствии ухудшения течения основного заболевания в первый год после вакцинации, опровергая данные зарубежных исследователей о том, что иммунный ответ на пневмококковую вакцину снижен [240].

7.2. Продолжительность и напряженность иммунитета, профилактическая эффективность вакцинации у ВИЧ-позитивных пациентов после иммунизации полисахаридной пневмококковой вакциной

Для изучения профилактической эффективности вакцинации в группах наблюдения и сравнения проводили сопоставление заболеваемости острыми респираторными заболеваниями на основании анализа клинических и лабораторных данных при экспертной оценке историй болезни и амбулаторных карт. Осуществлялась этиологическая расшифровка пневмоний и бронхитов с помощью бактериологического метода исследования мокроты.

Как отмечалось выше, в течение первого года на фоне проведенной иммунизации в группе наблюдения у ВИЧ-инфицированных лиц

регистрируется снижение заболеваемости респираторными инфекциями в 2,8 раза, а в группе сравнения – увеличение этого показателя в 2,2 раза (коэффициент защищенности – 100 %) (рис. 7.37).

В течение второго года у ВИЧ-инфицированных лиц, получивших специфическую пневмококковую профилактику, заболеваемость респираторными инфекциями вернулась к довакцинальным показателям – 9 пациентов перенесли ОРЗ ($t = 1,112$; $p = 0,268$) (рис. 7.38).

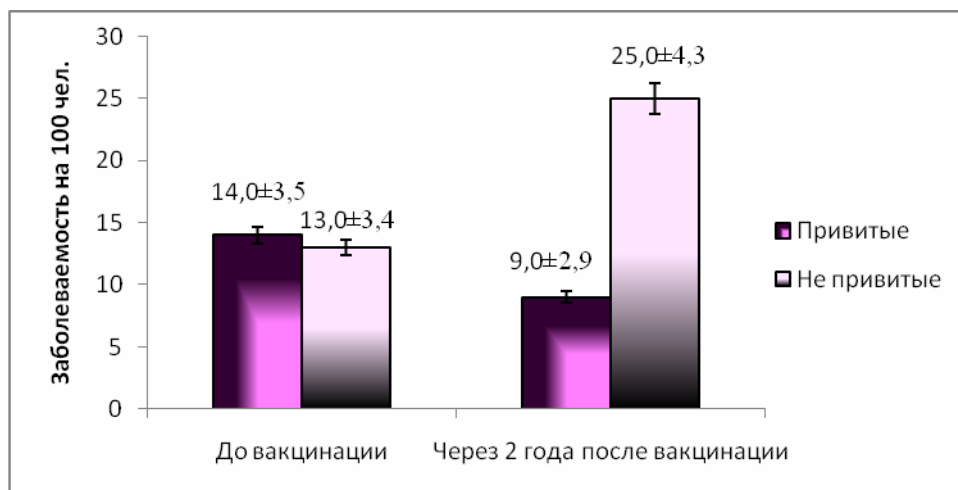


Рис. 7.38. Профилактическая эффективность пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов через два года после вакцинации в сравнении с довакцинальными показателями (заболеваемость острыми респираторными заболеваниями) (на $100 \pm m$).

У $2,0 \pm 1,4$ % (2 чел.) больных с ВИЧ-инфекцией из группы привитых были диагностированы острый бронхит и обострение хронического бронхита пневмококковой этиологии средней тяжести, как осложнения ОРЗ. Следует отметить, что оба пациента имели 4А стадию ВИЧ-инфекции, количество CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови 320 и 260 $к\lambda^{-1}$ и к 18 месяцу после вакцинации IgG-антитела у данных пациентов составляли 30,4 и 28,3 УЕ/мл, что указывало на отсутствие их прироста после вакцинации.

В группе сравнения, напротив, отмечался высокий показатель заболеваемости ОРЗ, статистически достоверно превышающий таковой в группе привитых ($t = 2,189$; $p = 0,029$). У непривитых было зарегистрировано 25 случаев заболеваний ОРЗ, где в 9 случаях отмечены осложнения

пневмококковой этиологии: обострения хронического бронхита в $6,0 \pm 2,4$ % (у 6 чел) и пневмонии в $3,0 \pm 1,7$ % (3 чел.), что было подтверждено бактериологическими и инструментальными методами обследования.

Индекс профилактической эффективности к 24 месяцу после иммунизации у ВИЧ-позитивных пациентов оставался высоким и составлял 2,7, а относительный риск заболевания – 0,09 против 0,25 в контрольной группе ($p < 0,05$). С учетом лабораторной верификации диагноза коэффициент защищенности в группе привитых составил 77,7 %.

Анализ полученных данных позволил установить у ВИЧ-инфицированных лиц высокую напряженность поствакцинального иммунитета через два года после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной. В течение первого года после вакцинации этих пациентов заболеваний, обусловленных *S. pneumoniae*, зарегистрировано не было. На второй год у привитых показатель профилактической эффективности по заболеваемости респираторными заболеваниями снизился в 1,5 раза. Индекс эффективности составил 2,7.

Следует отметить, что полученные нами результаты свидетельствуют в пользу проведения специфической профилактики, так как на второй год от иммунизации заболевания пневмококковой этиологии были зарегистрированы лишь у $2,0 \pm 1,4$ % привитых, находящихся в 4А стадии ВИЧ-инфекции, при невысоких показателях CD4⁺-Т-лимфоцитов крови и низкой концентрации защитных IgG-антител. В группе лиц, не получавших прививки, заболеваемость ОРЗ оставалась высокой, превышая довакцинальные показатели в 1,9 раза, а поражение дыхательных путей, вызванное пневмококком, регистрировалось в 9,0 % ($t = 4,710$; $p = 0,029$).

Для изучения продолжительности и напряженности поствакцинального пневмококкового иммунитета у привитых ВИЧ-инфицированных пациентов в течение двух лет после иммунизации в сыворотке крови определяли IgG-антитела к СП *S. pneumoniae*, входящих в состав вакцины «Пневмо-23». Для оценки риска прогрессирования ВИЧ - инфекции и активизации

инфекционного процесса на фоне иммунизации определяли количество CD4⁺-Т-лимфоцитов крови.

Группу наблюдения составляли пациенты, имеющие 3 и 4А стадии ВИЧ-инфекции (табл. 7.48).

Таблица 7.48

Распределение привитых ВИЧ-позитивных пациентов по стадии заболевания и срокам обследования поствакцинального иммунитета (% ± m)

Сроки обследования	3 стадия ВИЧ-инфекции		4А стадия ВИЧ-инфекции	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m
До иммунизации (n = 100)	48	100,0 – 1,0	52	100,0 – 1,0
Через 28 дней (n = 100)	48	100,0 – 1,0	52	100,0 – 1,0
6 месяцев (n = 100)	48	100,0 – 1,0	52	100,0 – 1,0
12 месяцев (n = 91)	44	91,7 ± 4,0	47	90,3 ± 4,1
18 месяцев (n = 71)	38	79,2 ± 5,9	33	63,5 ± 6,7
24 месяца (n = 71)	38	79,2 ± 5,9	33	63,5 ± 6,7

* статистически достоверные различия между стадиями отсутствуют (p > 0,05)

Исследование сывороток крови привитых ВИЧ-позитивных пациентов позволило определить нарастание концентрации специфических IgG-антител к СП *S. pneumoniae* в течение 6 месяцев после осуществления специфической профилактики: СГТА до прививки составляла 47,7 ± 1,3 УЕ/мл, после нее – 137,7 ± 2,0 УЕ/мл, а через 6 месяцев – 154,4 ± 2,2 УЕ/мл (рис. 7.39).

В группе привитых пациентов к концу этого периода концентрация IgG-антител значительно варьировала от 140,1 до 223,6 УЕ/мл.

Анализ содержания IgG-антител к СП *S. pneumoniae* в группе вакцинированных ВИЧ-позитивных пациентов спустя 12 месяцев выявил отсутствие их прироста, однако показатели СГТА сохранялись на высоком уровне – 142,9 ± 2,2 УЕ/мл, продолжая превосходить результаты, полученные при тестировании сывороток до иммунизации (t = 31,335; p = 0,001), что указывает на значительную напряженность специфического иммунитета в течение первого года после вакцинации (рис. 7.39).

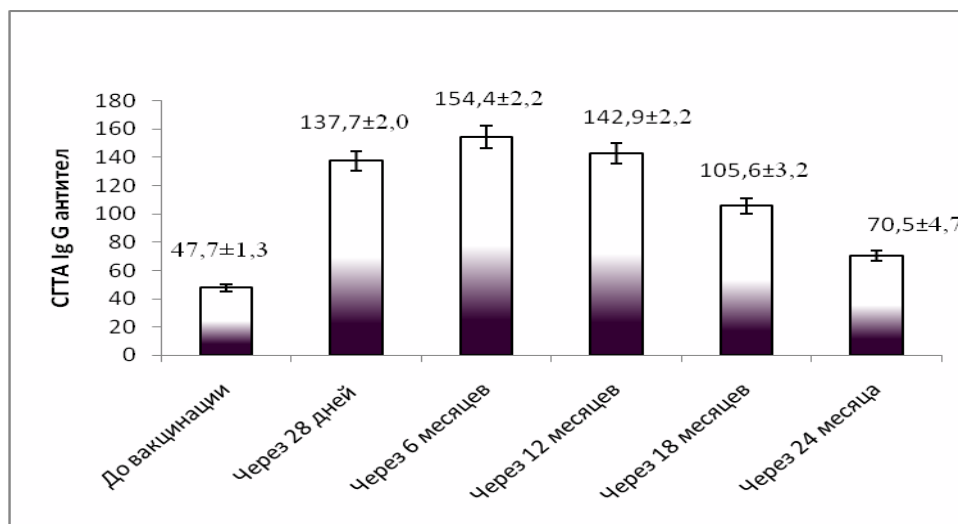


Рисунок 7.39. Динамика СГТА IgG-антител (УЕ/мл ± m) у ВИЧ-позитивных пациентов в течение двух лет после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной

Примечательно, что в отличие от иммунокомпрометированных лиц (длительно и часто болеющих детей), у больных ВИЧ-инфекцией при показателях CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови более 500 кл в 1 мкл³, при вакцинации «Пневмо-23» напряженность иммунитета не снижается к 12 месяцу, и они не нуждаются в проведении иммунокоррекции вакцинального процесса.

Оценивая иммуногенность вакцины у ВИЧ-позитивных пациентов в течение второго года после проведения специфической профилактики, мы получили следующие результаты. Снижение содержания IgG-антител к СП *S. pneumoniae* наступило спустя 18 месяцев, примечательно, что СГТА в сравнении с предыдущими показателями уменьшилась в 1,3 раза (рис. 7.39), уровень защитных антител продолжал превышать довакцинальный в 2,2 раза ($t = 13,961$; $p = 0,001$), что продемонстрировало наличие сформировавшегося и сохраняющегося достаточного поствакцинального иммунитета. К 24 месяцу было зарегистрировано некоторое снижение концентрации IgG-антител, показатель составил $70,5 \pm 4,7$ УЕ/мл, при этом он превосходили довакцинальные показатели в 1,4 раза ($t = 6,093$; $p = 0,003$) (рис. 7.39).

Для более точного представления о сохранности иммунитета проведен анализ значений СГТА у ВИЧ-позитивных пациентов в зависимости от

стадии инфекции. Было установлено, что у пациентов с 3 и 4А стадиями ВИЧ-инфекции до проведения иммунизации отсутствовали статистически достоверные различия по показателям СГТА – в обеих группах: содержание IgG-антител к СП *S. pneumoniae* варьировало в пределах $49,8 \pm 2,3$ и $45,8 \pm 1,2$ УЕ/мл соответственно (рис. 7.40).

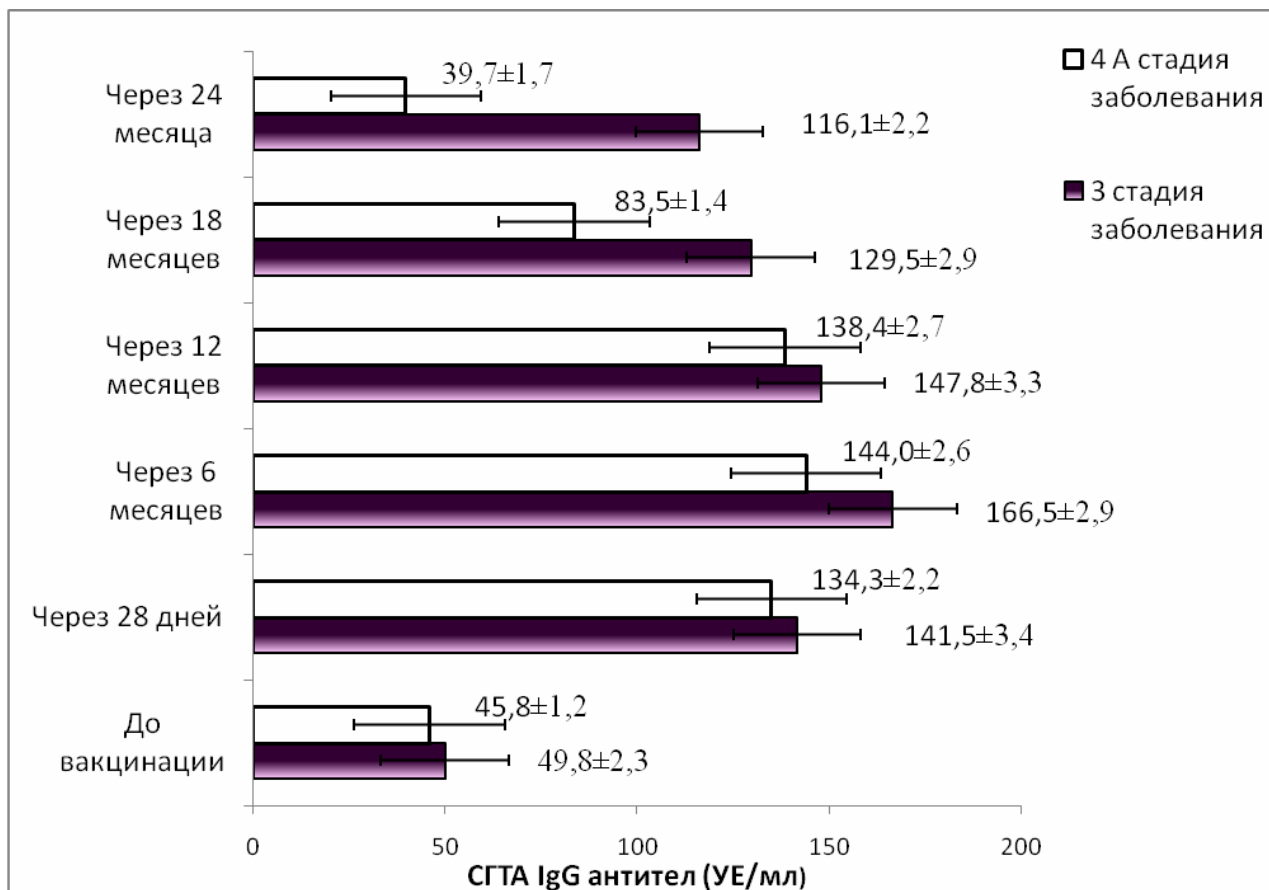


Рисунок 7.40. Динамика СГТА IgG-антител (УЕ/мл) у ВИЧ-позитивных пациентов, с 3 и 4 А стадиями заболевания, до и после иммунизации пневмококковой вакциной ($M \pm m$)

В группе ВИЧ-позитивных пациентов с 3 стадией заболевания к 28 дню титр защитных антител увеличился до $141,5 \pm 3,4$ УЕ/мл, превышая довакцинальные значения в 2,8 раза ($t = 19,989$; $p = 0,001$) (рис. 7.40).

К 6 месяцу от вакцинации показатель СГТА достиг максимальных значений $166,5 \pm 2,9$ УЕ/мл, с 12 месяца выявлялось некоторое снижение СГТА, однако сохранность защитных антител превышала довакцинальные показатели в 2,9 раза. К 18 месяцу показатели превосходили довакцинальные в 2,6 раза. Через 2 года после иммунизации титр IgG-антител к СП *S.*

pneumoniae сохранялся на высоком уровне $116,1 \pm 2,2$ УЕ/мл ($t = 19,616$; $p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с 3 стадией ВИЧ-инфекции после двух лет от иммунизации концентрация IgG-антител превышала протективный уровень в 2,3 раза, что свидетельствовало о сохранности иммунитета.

У ВИЧ-позитивных пациентов с 4А стадией заболевания к 28 дню титр защитных антител увеличился до $134,3 \pm 2,2$ УЕ/мл ($t = 27,309$; $p = 0,0015$). К 6 месяцу от вакцинации значение СГТА составило $144,0 \pm 2,6$ УЕ/мл, через год в данной группе привитых не определялась тенденции к снижению концентрации защитных антител.

К 18 месяцу выявлено снижение СГТА в 1,6 раза, к 24 месяцу показатели IgG-антител к СП *S. pneumoniae* не только достигали до вакцинального уровня, но и определялись на более низких показателях – $39,7 \pm 1,7$ УЕ/мл, что свидетельствовало о потере иммунитета.

Таким образом, выявленное в динамике поствакцинального периода значительное повышение уровня капсул – специфических IgG-антител к СП *S. pneumoniae*, способствующих опсонизации и фагоцитозу бактерий, указывает на сохранность специфического иммунитета у привитых ВИЧ-позитивных пациентов в 3 стадии ВИЧ-инфекции не менее чем в течение 24 месяцев после вакцинации, у пациентов с 4А стадией ВИЧ-инфекции регрессия антител происходила на второй год от иммунизации.

При изучении динамики показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови у всех привитых нами пациентов на второй год после иммунизации было установлено их постепенное снижение с довакцинальных $558,5 \pm 5,3$ до $430,0 \pm 13,9$ клеток/мкл через 24 месяца после вакцинации (рис. 7.41).

Вследствие этого проведено более детальное изучение количества CD_4^+ -Т-лимфоцитов у привитых ВИЧ-позитивных пациентов, где большее внимание было уделено пациентам с 4А стадией заболевания, у которых определялось исчезновение поствакцинальных антител через 24 месяца после иммунизации.

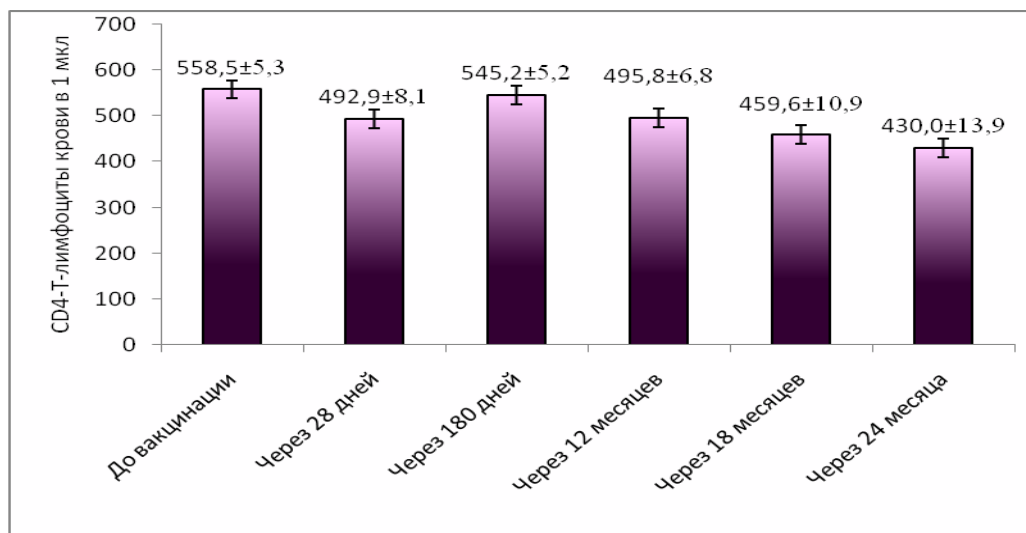


Рисунок 7.41. Динамика показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов в течение двух лет у ВИЧ-инфицированных пациентов иммунизированных пневмококковой вакциной ($M \pm m$)

В группе ВИЧ-позитивных пациентов с 4А стадией к 12, 18 и 24 месяцу определялось значительное снижение показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов в сравнении с довакцинальными в 1,1 раза, 1,4 раза и в 1,6 раза соответственно ($t = 39,014$; $p = 0,001$) (табл. 7.49), что также соответствовало постепенному снижению концентрации защитных антител и возвращению СГТА к исходным данным (рис. 7.41).

Таблица 7.49

Динамика показателей CD_4^+ -Т- лимфоцитов в течение двух лет у ВИЧ-инфицированных пациентов с 3 и 4 А стадиями заболевания, иммунизированных пневмококковой вакциной

Сроки обследования	3 стадия ВИЧ-инфекции		4А стадия ВИЧ-инфекции	
	Me	[Q ₁ ; Q ₃]	Me	[Q ₁ ; Q ₃]
До иммунизации (n = 100)	610	590; 630	510	500; 520
Через 28 дней (n = 100)	570	550; 592,5	420	400; 430
6 месяцев (n = 100)	590	590; 610	500	500; 510
12 месяцев (n = 91)	555	550; 572,5	450	420; 450
18 месяцев (n = 71)	545	530; 560	360	350; 370
24 месяца (n = 71)	540	520; 550	310	300; 330

Указанное наблюдение у пациентов с 4А стадией ВИЧ-инфекции через

18 месяцев после вакцинации позволило выявить умеренную корреляционную зависимость между сохранностью поствакцинальных IgG-антител и количеством CD₄⁺-Т-лимфоцитов ($r = 0,701$, $p = 0,041$) (рис. 7.42).

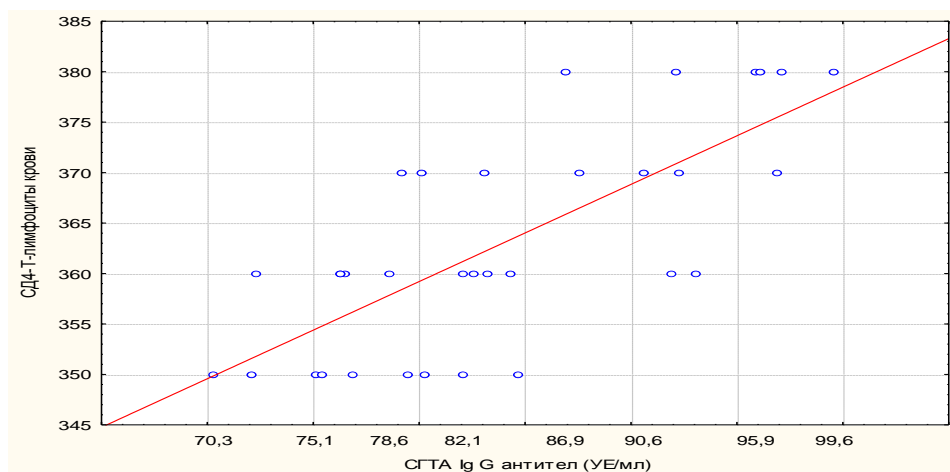


Рисунок 7.42. Корреляционная зависимость показателей СГТА IgG-антител и CD₄⁺-Т-лимфоцитов через 18 месяцев у ВИЧ-инфицированных пациентов с 4А стадией заболевания, иммунизированных пневмококковой вакциной

К 24 месяцу от вакцинации при более значимом падении CD₄⁺-Т-лимфоцитов выявлена сильная корреляционная зависимость ($r = 0,960$, $p = 0,014$) с исчезновением высоких концентраций поствакцинальных IgG-антител (рис. 7.43).

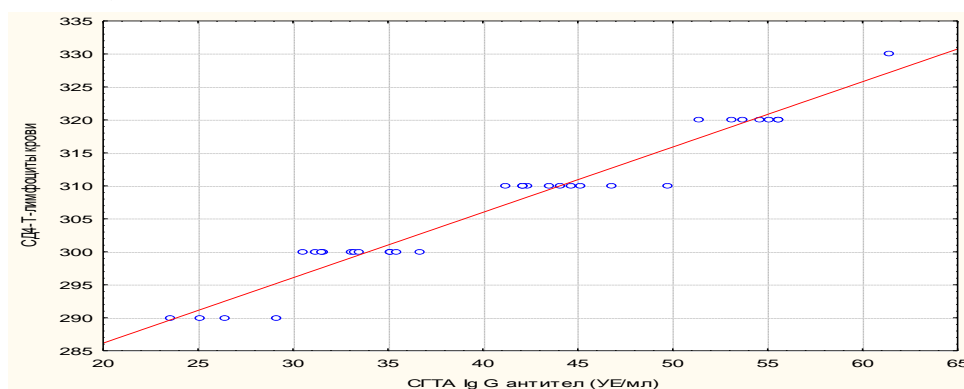


Рисунок 7.43. Корреляционная зависимость показателей СГТА IgG-антител и CD₄⁺-Т-лимфоцитов через 24 месяца у ВИЧ-инфицированных пациентов с 4А стадией заболевания, иммунизированных пневмококковой вакциной

Итак, результаты исследования указывают на сохранность и напряженность сформированного противопневмококкового иммунитета, а также на высокий индекс профилактической эффективности и коэффициент защищенности в течение 24 месяцев при первичной однократной иммунизации полисахаридной вакциной взрослых ВИЧ-позитивных пациентов в 3 стадии заболевания, что доказывает целесообразность ее рекомендации для иммунизации данных лиц не позднее 3 стадии болезни.

У ВИЧ-позитивных пациентов в 4А стадии заболевания сложившийся иммунитет с выраженным профилактическим эффектом и высоким коэффициентом защищенности от введения пневмококковой вакцины наблюдается в первый год, к 24 месяцу после первичной однократной иммунизации при значительном снижении количества CD₄⁺-Т-лимфоцитов регистрируются довакцинальные показатели IgG-антител к СП *S. pneumoniae*. Полученные результаты указывают на необходимость ревакцинации данной иммунодефицитной группы пациентов после стабилизации уровня CD₄⁺-Т-лимфоцитов.

Учитывая более быстрое нарастание защитных антител у пациентов с меньшими сроками течения ВИЧ-инфекции и их более поздний регресс предпочтение по времени иммунизации следует отдавать пациентам, находящимся на 3 стадии ВИЧ-инфекции.

Общим итогом иммунизации полисахаридной пневмококковой вакциной ВИЧ-инфицированных лиц является формирование напряженного поствакцинального иммунитета с высоким уровнем серопротекции и значимым профилактическим эффектом, однако при прогрессировании инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов и снижении количества CD₄⁺-Т-лимфоцитов концентрация поствакцинальных антител значительно снижается, что приводит к исчезновению поствакцинального иммунитета к 24 месяцу после вакцинации.

7.3. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у медицинских работников

Для оценки реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности поливалентной полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации работников здравоохранения, в 2010–2011 гг. было иммунизировано 110 чел., группами контроля явились 86 чел., профессионально не связанных с медицинской деятельностью, и 110 не привитых медицинских работников.

Сравнительная оценка состояния здоровья привитых работников здравоохранения и лиц, профессионально не связанных с медициной, в поствакцинальный период выявила достоверные различия в частоте поствакцинальных реакций.

В группе медицинских работников доля лиц с поствакцинальными реакциями составила $61,8 \pm 4,6$ %, (68 чел.), что в 4,8 раза выше, чем в группе сравнения - $12,8 \pm 3,6$ % (11 чел.) ($t = 8,356$; $p = 0,001$). При этом основная доля реакций как в группе работников здравоохранения, так и лиц, профессионально не связанных с медицинской деятельностью, была представлена местными реакциями слабой степени выраженности - $76,4 \pm 4,0$ % против $11,6 \pm 3,4$ % ($t = 12,178$; $p = 0,000$).

Следует заметить, что в группе сравнения были зафиксированы местные реакции только легкой степени, в то время как у 3-х ($2,7 \pm 1,3$ %) медицинских работников были отмечены местные реакции средней степени выраженности (табл. 7.50).

Местные реакции были представлены жалобами на боль в месте инъекции (продолжительностью 1–3 дней), развитием гиперемии в месте введения вакцины (размером 30–40 мм и продолжительностью 2–5 дней) и появлением уплотнения (диаметром до 30 мм и продолжительностью 1–3 дня).

Характеристика местных и общих реакций, зарегистрированных на введение полисахаридной пневмококковой вакцины в группе медицинских работников и работников не связанных с медицинской деятельностью ($\% \pm m$)

Группы		Медицинские работники (n = 110)		Не связанные с медицинской деятельностью (n = 86)	
		абс.	$\% \pm m$	абс.	$\% \pm m$
Местные реакции	Легкие	29	26,4 ± 4,2*	6	6,0 ± 2,7
	Средние	3	2,7 ± 1,6	-	0 + 0,9
	Тяжелые	-	0 + 0,9	-	0 + 0,9
Общие реакции	Легкие	10	9,1 ± 2,7*	1	1,2 ± 1,2
	Средние	-	0 + 0,9	-	0 + 0,9
	Тяжелые	-	0 + 0,9	-	0 + 0,9
Комбинированные реакции	Легкие	23	20,9 ± 3,9*	4	4,7 ± 2,3
	Средние	3	2,7 ± 1,6	-	0 + 0,9
	Тяжелые	-	0 + 0,9	-	0 + 0,9
Итого		68	61,8 ± 4,6	11	12,8 ± 3,6

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия для групп

Общие реакции были выявлены у 10 (9,1 %) привитых медицинских работников основной группы и лишь у одного (1,1 %) привитого из группы сравнения ($t = 2,665$; $p = 0,008$). Отметим, что все они были слабой степени выраженности и характеризовались субфебрильной температурой тела, кашлем, гиперемией зева, головной болью, незначительной миалгией, артралгией, продолжительностью от 1 до 3 дней.

Комбинированные реакции были зафиксированы у 23 (20,9 %) привитых медицинских работников и четырех (4,7 %) лиц не связанных с медицинской деятельностью ($t = 3,616$; $p = 0,001$). В группе сравнения все они были представлены сочетанием слабовыраженных местных и общих реакций, в группе наблюдения у 3-х (2,7 %) медицинских работников – сочетанием местных реакций средней степени выраженности и общих реакций легкой степени.

Все поствакцинальные реакции в обеих группах носили кратковременный характер и исчезали без применения лекарственных средств. Местных и общих реакций тяжелой степени, а также поствакцинальных осложнений в процессе наблюдения выявлено не было.

Учитывая клинико – эпидемиологические особенности течения бактериальных пневмоний в общей популяции пациентов старше 51 года: тяжесть заболевания, высокую частоту осложнений, требующих госпитализации в отделения интенсивной терапии и летальных исходов [100, 157, 159], а также отсутствие эффекта от вакцинации у старших возрастных групп [27, 91, 103], для более детального изучения реактогенности, безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности полисахаридной пневмококковой вакцины, продолжительности и напряженности иммунитета привитые нами медицинские работники были разбиты на 2 группы, различные по возрасту. Первая группа включала 56 чел. 25–50 лет, вторая - 54 работника здравоохранения - 51- 66 лет.

При изучении поствакцинальных реакций в разных возрастных категориях медицинских работников было отмечено, что в группе 51- 66 лет достоверно чаще наблюдались общие и комбинированные ($t = 6,246$, $p = 0,000$) реакции легкой выраженности (табл. 7.51).

Таблица 7.51

Характеристика местных и общих реакций, зарегистрированных на введение полисахаридной пневмококковой вакцины у медицинских работников разных возрастных групп ($\% \pm m$)

Реакции		Медицинские работники 25-50 лет (n = 56)		Медицинские работники 51-66 лет (n = 54)	
		абс.	$\% \pm m$	абс.	$\% \pm m$
Местные реакции	Легкие	11	$19,6 \pm 5,3$	18	$33,3 \pm 6,4$
	Средние	1	$1,8 \pm 1,7$	2	$3,7 \pm 2,5$
	Тяжелые	-	$0 + 0,5$	-	$0 + 0,5$
Общие реакции	Легкие	1	$1,8 \pm 1,7$	9	$16,7 \pm 5,1^*$
	Средние	-	$0 + 0,5$	-	$0 + 0,5$
	Тяжелые	-	$0 + 0,5$	-	$0 + 0,5$
Комбинированные реакции	Легкие	7	$12,5 \pm 4,4$	16	$29,6 \pm 6,2^*$
	Средние	1	$1,8 \pm 1,7$	2	$3,7 \pm 2,5$
	Тяжелые	-	$0 + 0,5$	-	$0 + 0,5$
Итого		21	$37,5 \pm 6,5^*$	47	$87,0 \pm 4,7$

* статистически достоверные ($p < 0,05$) различия для групп

Показатели общего анализа крови как в группе наблюдения (вне зависимости от возраста медицинского работника), так и в группе сравнения,

соответствовали нормативным значениям, не имели достоверных различий до и после вакцинации (табл. 7.52).

Таблица 7.52

Показатели общего анализа крови у привитых полисахаридной пневмококковой вакциной в группе медицинских работников и лиц, не связанных с медицинской деятельностью до и после иммунизации (Me [Q₁; Q₃])

Показатели (норма)	Медицинские работники (n = 110)		Лица, не связанные с медицинской деятельностью (n = 86)	
	До вакцинации	На 28 день после вакцинации	До вакцинации	На 28 день после вакцинации
Эритроциты (3,0–5,6 x10 ¹² /л)	4,6 [4,2; 4,9]	4,55[4,2; 4,8]	4,9 [4,5; 5,1]	4,8 [4,4; 5,1]
Лейкоциты (4,0–8,0 x10 ⁹ /л)	5,95 [4,9; 6,7]	5,9 [5,2; 6,9]	6,5 [5,5; 7,3]	6,4 [5,7; 7,3]
Эозинофилы (0,0–6,0 %)	2 [1; 2,5]	2 [1; 3]	2 [1; 2]	2 [1; 3]
Нейтрофилы палочкоядерные (0,0–6,0 %)	3 [2; 4]	3 [2; 4]	4 [2,2; 4]	4 [2; 5]
Нейтрофилы сегментоядерные (47,0–72,0 %)	58 [53,2; 64]	59 [55; 62,7]	64,5 [61; 68,7]	65 [62; 69]
Лимфоциты (18,0–40,0 %)	33 [29,2; 37]	32 [28,2; 35]	25,5 [22; 31]	25 [22; 31]
Моноциты (2,0–11,0 %)	5 [4; 7]	4 [2; 5]	4 [3; 6]	4 [2; 5]
СОЭ (0,0–20,0 мм/ч)	15 [12; 15]	13,5 [12; 16,7]	12 [11; 16]	12 [10; 15]

* статистически достоверные различия до и после вакцинации отсутствуют (p > 0,05)

Фоновые показатели биохимического анализа крови также соответствовали нормативным значениям без достоверных различий в группах наблюдения и сравнения (табл. 7.53).

Таблица 7.53

Показатели биохимического анализа крови у привитых полисахаридной пневмококковой вакциной в группе медицинских работников и лиц без медицинского образования до и после иммунизации (Me [Q₁; Q₃])

Показатели (норма)	Медицинские работники (n = 110)		Лица без медицинского образования (n = 86)	
	До вакцинации	На 28 день после вакцинации	До вакцинации	На 28 день после вакцинации
Общий билирубин (5–21,0 мкмоль/л)	12 [11; 15,7]	11 [10; 13]	12 [10; 15]	12 [10,2; 16]
АЛТ (0–40 Ед / л)	27,5 [21; 30]	27 [22; 30]	28 [24,2; 31]	28 [23,2; 31]
АСТ (0–40 Ед / л)	26 [22; 29]	25 [22; 29]	26 [22; 30]	26 [20,2; 31]
Креатинин (44,0–100,0 мкм/л)	74 [67; 83]	73,5 [66,2; 81]	76 [67,2; 83]	75 [67; 82,7]
Мочевина (2,2–7,2 ммоль/л)	5,7 [4,3; 6,4]	5,8 [4,9; 6,6]	5,8 [4,6; 6,5]	5,7 [4,6; 6,3]
Общий белок (65,0–85,0 г/л)	71,5 [68; 75,7]	71 [67,2; 75]	72 [69; 76]	73 [68; 77,7]

* статистически достоверные различия до и после вакцинации отсутствуют (p > 0,05)

Показатели общего анализа мочи как в основной группе (вне зависимости от возраста), так и в группе сравнения после вакцинации по отношению к фоновым величинам статистически значимо не изменились и не выходили за пределы физиологической нормы. Также следует отметить, что

Значения исходного уровня СГТА общего IgE в крови у привитых лиц в обеих группах находились в пределах физиологической нормы. В группе медицинских работников до вакцинации СГТА составляла $65,2 \pm 2,4$ МЕ/л, через 28 дней после вакцинации не изменялась ($t = 0,598$; $p = 0,549$) (рис. 7.44).

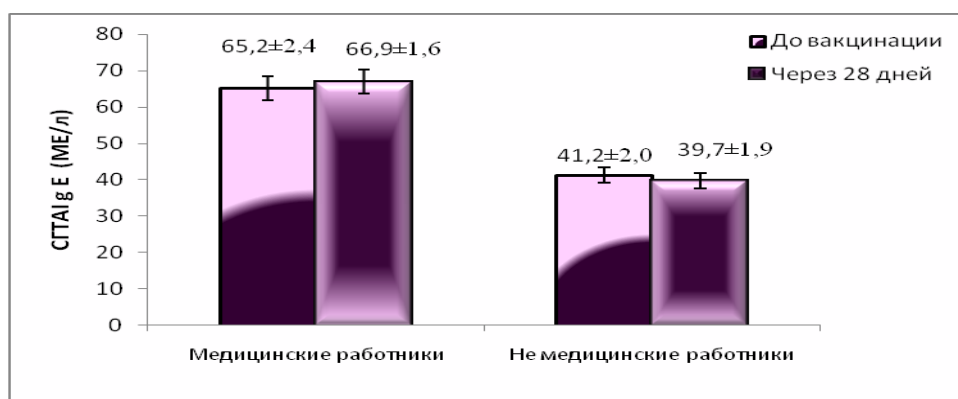


Рисунок 7.44. СГТА IgE-антител у привитых полисахаридной пневмококковой вакциной медицинских и не медицинских работников до и после иммунизации (МЕ/л) ($M \pm m$)

У работников здравоохранения 25-50 лет СГТА общего IgE в крови до вакцинации составляла $60,5 \pm 4,2$ МЕ/л, после вакцинации – $64,6 \pm 2,4$ МЕ/мл ($t = 0,364$; $p = 0,716$), в более старшей возрастной группе варьировала от $70,5 \pm 2,5$ МЕ/л до $69,3 \pm 2,0$ МЕ/л ($t = 0,592$; $p = 0,556$). У пациентов не связанных профессионально с медициной СГТА до вакцинации составляла $41,2 \pm 2,0$ МЕ/л, через 28 дней практически не изменялась.

Таким образом, динамическое наблюдение за привитыми лицами в процессе иммунизации не выявило достоверных различий показателей общего IgE как в группе наблюдения ($t = 0,598$; $p = 0,549$) вне зависимости от

возраста, так и в группе сравнения ($t = 0,830$; $p = 0,407$), что свидетельствует об отсутствии у вакцины алергизирующих свойств.

Однако следует заметить, что в группе служащих в здравоохранении лиц до иммунизации СГТА сывороточного IgE в 1,5 раза превышала исходное значение данного показателя в группе сравнения ($65,2 \pm 2,4$ против $41,2 \pm 2,0$ МЕ/л) ($t = 7,659$; $p = 0,002$) (рис. 7.44). Полученные результаты свидетельствовали о латентной сенсibilизации организма медицинских работников [291].

При определении содержания в сыворотке крови привитых IgG к *S. pneumoniae* до иммунизации было установлено, что в группе медицинских работников СГТА составляла $59,0 \pm 1,4$ УЕ/мл, после вакцинации наблюдалось ее увеличение в 2,5 раза ($t = 17,433$; $p = 0,001$) (рис. 7.45).

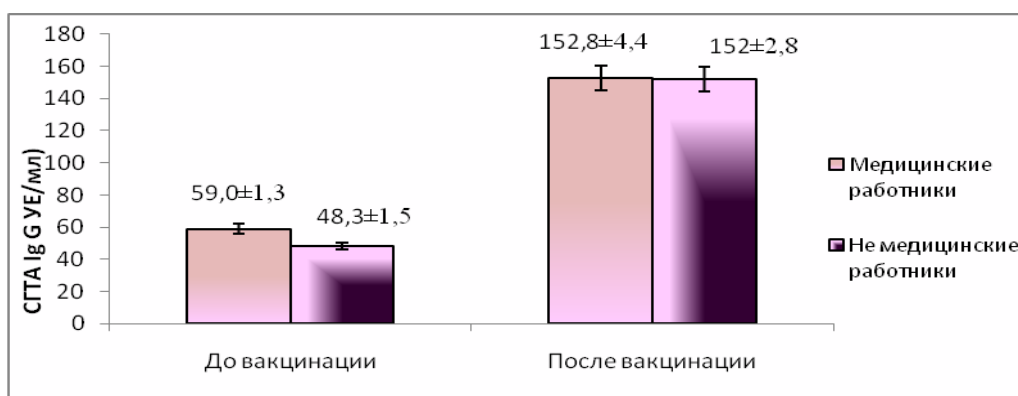


Рисунок 7.45. Средняя геометрическая титра антител IgG-антител (УЕ/мл) у медицинских и не медицинских работников до и после вакцинации (M ± m)

Примечательно, что увеличение СГТА после вакцинации определелось у работников здравоохранения вне зависимости от возрастной группы. У лиц 25-50 лет данный показатель вырос в 2,8 раза: от $56,5 \pm 1,9$ УЕ/мл до иммунизации до $160,8 \pm 6,4$ УЕ/мл после нее ($t = 16,4$; $p = 0,000$), у лиц 51-66 года в 2,3 раза от $61,6 \pm 1,9$ до $145,0 \pm 6,0$ УЕ/мл ($t = 13,8$; $p = 0,000$).

У лиц без медицинского образования СГТА до вакцинации составляла $48,3 \pm 1,5$ УЕ/мл, через 28 дней показатель возрос в 3,1 раза ($t = 27,345$; $p = 0,001$).

Следует отметить, что уровень специфических антител до вакцинации в группе медицинских работников был выше в 1,2 раза ($t = 5,096$; $p = 0,003$), чем в группе лиц без медицинского образования, что косвенно указывает на более часто переносимые инфекции, вызванные *S. pneumoniae*, а также является результатом более высокого уровня носительства в этой профессиональной группе.

Острые респираторные заболевания за 6 месяцев до иммунизации перенесли 75 медицинских работников из группы привитых (в возрастной группе 25 - 50 лет – 36 чел, 51 - 66 лет – 39 чел.) и 63 работника здравоохранения из группы не привитых ($t = 1,682$; $p = 0,094$), вследствие чего заболеваемость привитых в обеих возрастных группах составила $68,1 \pm 4,4$, у не привитых $57,2 \pm 4,7$ на 100 (рис. 7.46).

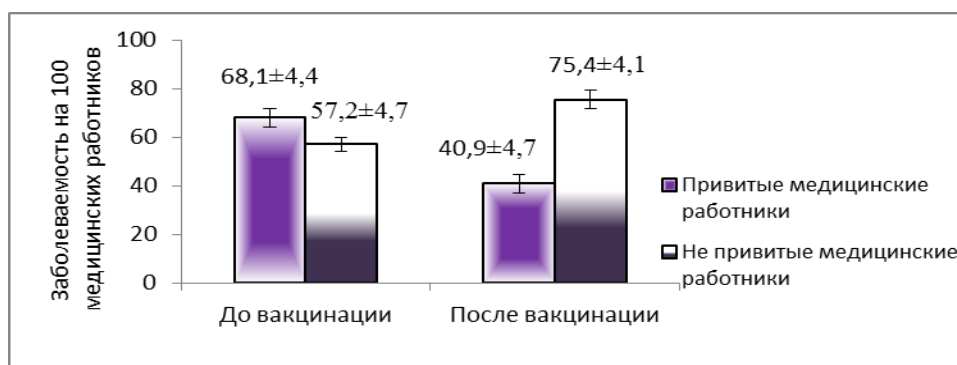


Рисунок 7.46. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями у привитых медицинских работников до вакцинации и через 6 месяцев после вакцинации в сравнении с не привитыми медицинскими работниками (на $100 \pm m$)

В группе лиц без медицинского образования до иммунизации у 31 чел. было диагностировано острое респираторное заболевание, показатель заболеваемости до вакцинации составил $36,0 \pm 5,2$ на 100 человек (рис. 7.47). На фоне иммунизации острые респираторные заболевания у привитых медицинских работников диагностированы в 45 случаях - $40,9 \pm 4,7$ на 100 человек. В возрасте 25-50 лет зарегистрировано 17 случаев заболеваний, в 51 – 60 лет – 28 ($30,3 \pm 6,1$ против $51,8 \pm 6,8$ на 100 человек соответствующего возраста ($t = 2,347$, $p = 0,020$). В группе не привитых выявлено 83 случая ОРЗ

-заболеваемость составила и $75,4 \pm 4,1$ на 100 медицинских работников ($t = 5,536$; $p = 0,000$). Таким образом, заболеваемость в группе не привитых медицинских работников увеличилась в 1,3 раза. Индекс профилактической эффективности вакцины «Пневмо-23» среди медицинских работников составил 1,8 (рис. 7.47).

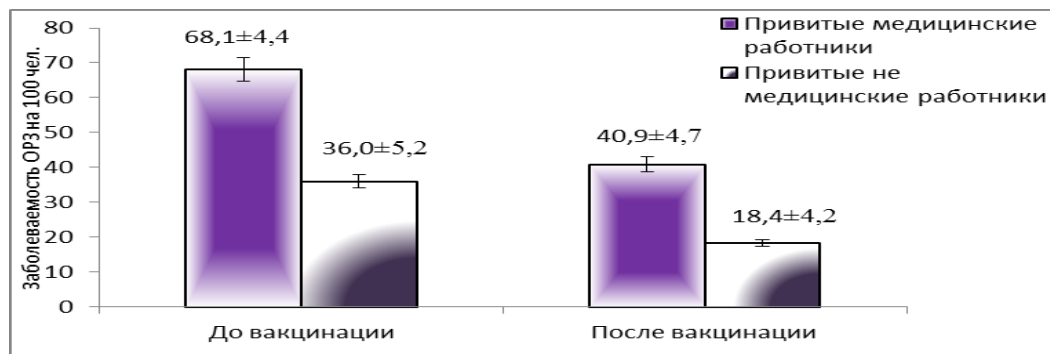


Рисунок 7.47. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями у привитых медицинских работников до вакцинации и через 6 месяцев после вакцинации в сравнении с привитыми лицами без медицинского образования (на $100 \pm m$)

Среди привитых лиц, не связанных профессионально с органами здравоохранения, также наблюдалось снижение показателей заболеваемости острыми респираторными инфекциями в 1,9 раза - 16 случаев за 6 месяцев ($t = 2,611$; $p = 0,009$), показатель заболеваемости составил $18,4 \pm 4,2$ на 100 человек.

Проведенные нами исследования подтвердили принадлежность медицинских работников к группе риска по заболеваемости острыми респираторными инфекциями (фоновый уровень заболеваемости медицинских работников был достоверно выше аналогичного показателя работников без медицинского образования) ($t = 4,705$; $p = 0,000$).

Активное наблюдение за привитыми в поствакцинальном периоде показало, что среди работников здравоохранения общие и местные, а также комбинированные реакции регистрировались достоверно чаще и были более выраженными, что также подтверждает их принадлежность к группе риска по возникновению поствакцинальных реакций. Однако реакций тяжелой

степени выраженности и поствакцинальных осложнений зарегистрировано не было. Никто из медицинских служащих не предъявлял каких-либо жалоб на ухудшение самочувствия в динамике иммунизации, что свидетельствует о хорошей переносимости вакцины.

Несмотря на иммунологическую компрометированность медицинских работников, на которую указывают отечественные исследователи [9, 34, 38, 103, 130, 151], установлена высокая иммуногенность вакцины при их иммунизации вне зависимости от возраста: у лиц 25 – 50 лет СГТА к *S. pneumoniae* после иммунизации увеличилась в 2,8 раза достигнув $160,8 \pm 6,4$ УЕ/мл ($t = 16,4$; $p = 0,000$), у лиц 51 - 66 года в 2,3 раза - $145,0 \pm 6,0$ УЕ/мл ($t = 13,8$; $p = 0,000$), в целом данный показатель вырос в 2,5 раза, достигнув $152,8 \pm 4,5$ УЕ/мл, что указывает на отсутствие необходимости медикаментозного сопровождения при иммунизации МР. Однако следует отметить, что в группе сравнения у привитых лиц, не связанных профессионально с медицинской деятельностью, зарегистрированы более высокие показатели роста СГТА – в 3,1 против 2,5 у МР (с 48,3 до 152,0 УЕ/мл), что свидетельствовало о наличии некоторой компрометации иммунитета в группе работников здравоохранения.

Для изучения продолжительности и напряженности поствакцинального пневмококкового иммунитета у медицинских работников через четыре года и через пять лет после иммунизации в сыворотке крови вновь определяли IgG-антитела к СП *S. pneumoniae* (табл. 7.54).

Таблица 7.54

Распределение количества привитых медицинских работников в зависимости от срока исследования IgG-АТ к СП *S. pneumoniae*

Количество обследованных медицинских работников	Сроки исследования IgG-АТ к СП <i>S. pneumoniae</i>			
	До вакцинации	Через 28 дней после вакцинации	Через 4 года от вакцинации	Через 5 лет от вакцинации
N	110	110	66	83

При анализе полученных результатов через 4 года были выявлены значительные колебания показателей IgG-АТ к СП *S. pneumoniae*.

Минимальные значения составили 24,6 УЕ/мл у двух вакцинированных лиц старше 51 года, максимальные показатели были на границе 121,6 УЕ/мл у трех медицинских работников младше 50 лет. Все указанные значения регистрировались у работников инфекционного стационара. Медицинские работники со значительным снижением содержания антител имели возраст более 50 лет.

При определении средней геометрической титры антител IgG у медицинских работников через 4 года после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной выявлено ее снижение в 1,8 раза, однако установленный показатель был выше, чем довакцинальный ($t = 6,570$; $p = 0,004$) (рис. 7.48).

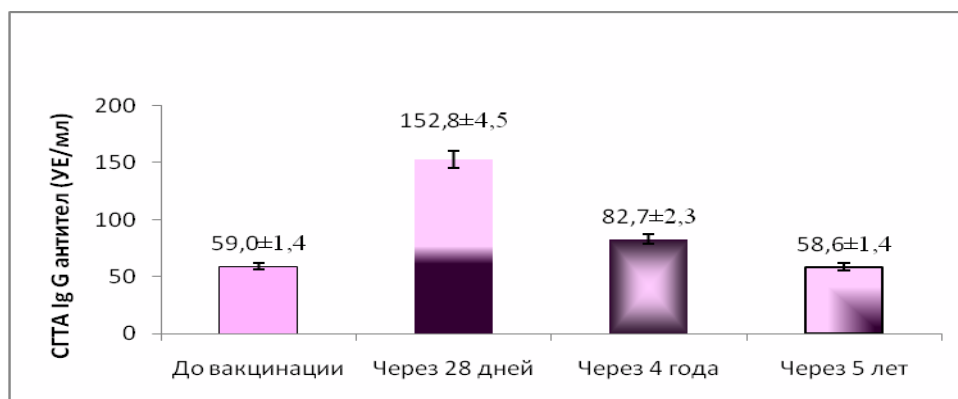


Рисунок 7.48. Динамические изменения средней геометрической титра антител IgG (УЕ/мл) у медицинских работников в течение 5 лет после вакцинации ($M \pm m$)

При анализе СГТА IgG – антител в разных возрастных группах у лиц 25–50 лет выявлено снижение данного показателя в сравнении с предыдущими данными в 1,8 раза – $85,6 \pm 2,4$ УЕ/мл, однако установленный уровень достоверно превышал довакцинальный ($t = 5,000$; $p = 0,000$), в возрасте 51–66 лет падение СГТА в 1,8 раза – $79,6 \pm 1,5$ УЕ/мл, при достоверном превышении уровня IgG – антител до иммунизации ($t = 4,782$; $p = 0,000$).

В целом наше исследование указывает на ежегодное падение уровня защитных антител в группе медицинских работников после 4 лет от момента вакцинации.

При определении специфических антител через 5 лет у всех привитых работников здравоохранения СГТА IgG-антител составляла $58,6 \pm 1,4$ УЕ/мл, то есть показатели вернулись к исходному уровню, диагностированному до иммунизации ($t = 0,375$; $p = 0,570$).

При определении СГТА в возрастных группах 25–50 лет и 51–66 лет, установлено, что в группе медицинских работников 25–50 лет уровень титров антител снизился и составил $64,7 \pm 1,7$ УЕ/мл, превышая довакцинальный ($t = 2,456$; $p = 0,014$). В группе же лиц более старшего возраста через 5 лет после иммунизации СГТА была ниже довакцинальных и составила $53,0 \pm 1,8$ УЕ/мл ($t = 1,478$; $p = 0,139$) (рис. 7.49).

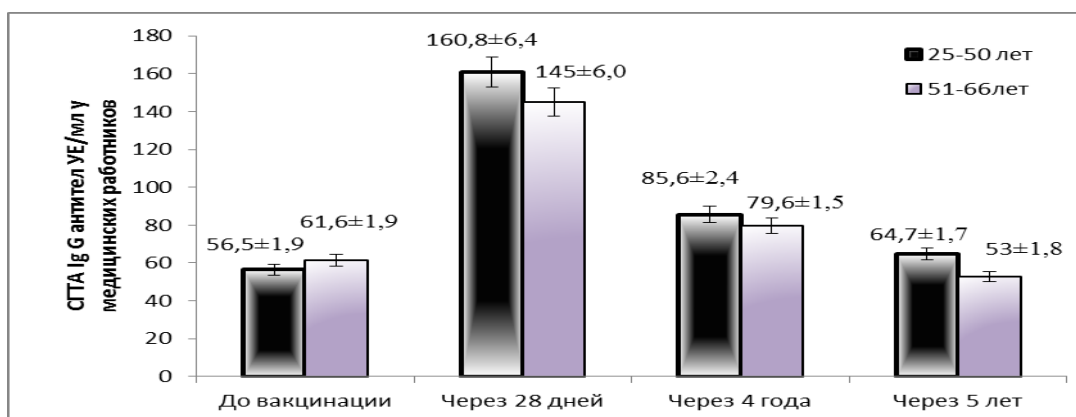


Рисунок 7.49. Динамические изменения средней геометрической титра антител IgG (УЕ/мл) у медицинских работников 25-50 лет и 51 - 66 лет в течение 5 лет после вакцинации ($M \pm m$)

Итогом иммунизации полисахаридной пневмококковой вакциной лиц, служащих в медицинской отрасли, является формирование напряженного поствакцинального иммунитета с высоким уровнем серопротекции и значимым профилактическим эффектом. У пациентов старше 51 года высокие концентрации Ig G антител сохраняются в течение пяти лет после вакцинации, что указывает на необходимость повторной иммунизации медицинских работников старшего возраста.

Таким образом, в результате нашего исследования при однократной иммунизации полисахаридной вакциной работников здравоохранения выявлено следующее:

- вне зависимости от возраста работника вакцина обладает низкой реактогенностью при вакцинации данной иммунокомпрометированной группы, так как большинство поствакцинальных реакций были слабой степени выраженности и исчезали на 2–4 день без применения лекарственных средств. Местных и общих реакций тяжелой степени, а также поствакцинальных осложнений в процессе наблюдения не выявлено;

- среднее значение сывороточного IgE в группе служащих в медицине превышающее в 1,5 раза исходное значение данного показателя в группе лиц не связанных с медицинской деятельностью ($65,2 \pm 2,4$ МЕ/л против $41,2 \pm 2,0$ МЕ/л), а также доля лиц с поствакцинальными реакциями (61,8 % против 12,8 %) ($p < 0,05$), подтвердили наличие компрометации иммунитета у работников здравоохранения;

- иммунизация лиц, служащих в медицинской отрасли вне зависимости от возраста, безопасна, так как показатели общего и биохимического анализов крови, мочи, а также значения уровня общего IgE после вакцинации по отношению к фоновым величинам статистически значимо не изменились и не выходили за пределы физиологической нормы;

- установлена высокая иммуногенность вакцины при их иммунизации: средняя геометрическая титра антител к *S. pneumoniae* после иммунизации увеличивалась в 2,5 раза ($p < 0,05$), в группе сравнения в 3,1 раза;

- установлена высокая профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при вакцинации медицинских работников (индекс эффективности составил 1,8);

- напряженный поствакцинальный иммунитет с высоким уровнем серопротекции сохраняется в течение четырех лет после вакцинации, а в последующем, к 5 году возвращается к исходным показателям у пациентов старше 51 года, что требует повторной иммунизации у данной возрастной категории. У медицинских работников 25-50 лет через пять лет уровень титров антител снижается, но превышает довакцинальные показатели ($t = 2,456$; $p = 0,014$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения ПИ в настоящее время не вызывает сомнения не только в Российской Федерации, но и в мире [10, 26, 40, 47, 58, 120, 123, 150, 168, 313]. Данная ситуация связана с доминирующей ролью *S. pneumoniae* в структуре заболеваний дыхательных путей, так как по мнению экспертов ВОЗ это наиболее часто возникающая бактериальная инфекция, сопровождающаяся высокими показателями смертности [313].

Вследствие вышесказанного, первой задачей исследования явилось изучение эпидемиологических особенностей пневмоний на территории крупного промышленного центра Западного Урала за 13 лет (2003–2015 гг.), что позволило выявить высокую интенсивность эпидемического процесса: среднемноголетний показатель заболеваемости составил $558,6 \pm 19,7$ на 100 000 населения. Многолетняя динамика заболеваемости ВП характеризовалась выраженной тенденцией к росту со среднегодовым темпом прироста 2,7 %. Среднемноголетний показатель заболеваемости ВП за 2011-2015 гг. составлял $373,2 \pm 27,7$ на 100 000 населения и достоверно не отличался от такового по РФ. Распределение заболеваемости ВП по месяцам было неравномерным, сезонный подъем ее согласно среднемноголетним данным начинался в октябре и продолжался до апреля. Коэффициент сезонности составил 71,6 %, индекс сезонности 2,5, продолжительность сезонного подъема 7 месяцев. Внутригодовая динамика заболеваемости ВП коррелировала с таковой при гриппе и ОРВИ, установлено наличие сильной связи ($r = 0,860$, $p = 0,000$). Среднемноголетний показатель смертности от пневмоний составил $33,0 \pm 1,3$ на 100 000 населения. Многолетняя динамика смертности от пневмоний в период с 2003 по 2015 г. характеризовалась умеренной тенденцией к снижению, со среднегодовым темпом убыли 2,35 %. Группами риска смертности от пневмонии являлись лица в возрасте 30 лет и старше, дети до года и дети 1-4 лет. Примечательно, что полученные нами результаты не противоречили данным официальной статистики и

исследованиям отечественных авторов, где количество ВП ежегодно составляло более 550 000, а показатели смертности у населения РФ занимали первое место среди причин летальности от инфекционных болезней и варьировали от 26,4 до 32,5 на 100 000 населения [16, 20, 55, 73, 158].

Риск – ориентированные технологии эпидемиологического надзора и контроля, используемые в современных условиях, предусматривают выделение групп риска по каждой нозологической форме. В нормативных документах РФ по ПИ выделены следующие группы риска:

- дети до 5 лет и взрослые в возрасте 65 лет и старше;
- пациенты с врожденными или приобретенными иммунодефицитными состояниями (включая ВИЧ-позитивных пациентов);
- лица, находящиеся в специальных условиях, особых детских учреждениях или организованных коллективах;
- реконвалесценты острого среднего отита, менингита, операций по установке кохлеарного трансплантата;
- лица с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями печени (включая цирроз), пациенты с функциональной или анатомической аспленией при серповидно-клеточной анемии или удаленной селезенке [40].

ВИЧ-позитивные пациенты, как свидетельствуют данные зарубежной литературы, рассматриваются одной из ведущих групп риска по этой инфекции [13]. Между тем, в России данные пациенты обозначены как группа риска, но отсутствуют исследования по изучению клинико-эпидемиологических особенностей течения наиболее актуальных форм ПИ (пневмоний и менингитов) у этих лиц, не изучен серотиповой пейзаж пневмококков, обуславливающих заболевания в этой группе, их устойчивость к антибактериальным средствам. Дискутируется вопрос о целесообразности и тактике вакцинации ВИЧ-позитивных лиц, длительности их поствакцинального иммунитета.

В России мониторинг данных официальной статистики ВП не

предусматривает учет заболеваемости в различных возрастных и социальных группах взрослого населения, что затрудняет внедрение в практику риск – ориентированных технологий профилактических и противоэпидемических мероприятий. Не проводится и учет заболеваемости бактериальными пневмониями нетуберкулезной этиологии ВИЧ-позитивных пациентов, хотя по данным зарубежных авторов заболеваемость среди них составляет 5,5 на 100 человек против 0,9 на 100 у пациентов без ВИЧ-инфекции [13, 174, 315]. Поэтому нами впервые в РФ определен показатель заболеваемости бактериальными пневмониями у ВИЧ-позитивных пациентов, который составил $1407,2 \pm 55,6$ на 100 000 и, в 3,8 раза превышал показатель заболеваемости среди взрослого населения ($p < 0,05$), а показатель заболеваемости пневмококковыми пневмониями составил $667,3 \pm 45,3$ на 100 000 ВИЧ-позитивных лиц ($p < 0,05$).

Как указывалось выше, в РФ медицинские работники не включены в перечень групп риска по ПИ. Отсутствуют данные об уровне и внутригодовой динамике носительства *S. pneumoniae*, тяжести поражения дыхательного тракта, не изучены вопросы циркуляции антибиотикорезистентных штаммов пневмококка среди работников здравоохранения. Вместе с тем, имеется значительное число исследований, указывающих на формирование дефицита иммунной системы у этой категории служащих, вследствие чего в США с 1997 г. Консультативный комитет по иммунизации (ACIP) и Консультативный комитет по борьбе с внутрибольничными инфекциями рекомендуют проводить специфическую профилактику от ПИ [119]. В нашей стране Национальный календарь прививок не предусматривает вакцинацию работников здравоохранения по данной нозологии.

Анализ заболеваемости пневмониями, проведенный нами у медицинских служащих по данным РИАМС «ПроМед» с 2010 по 2015 гг., позволил выявить среднемноголетний показатель заболеваемости, составивший $667,6 \pm 43,1$ на 100 000 работников здравоохранения,

превышающий аналогичный показатель среди совокупного населения в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Оценка распространенности пневмококковых пневмоний среди медицинских работников, проведенная на основании экспертизы историй болезни пациентов, госпитализированных в краевые стационары крупного промышленного центра Западного Урала в течение 6 лет, выявила высокий расчетный показатель заболеваемости пневмококковыми пневмониями – $589,2 \pm 10,6$ на 100 000, что согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей о доминирующей роли *S. pneumoniae* в развитии пневмоний [10, 20, 26, 145, 158].

Определение интенсивности циркуляции пневмококков на слизистых оболочках носоглотки у ВИЧ-позитивных пациентов и работников здравоохранения на основе скринингового бактериологического обследования показало, что уровень носительства *S. pneumoniae* среди них в 2,5 раза ($t = 2,892$; $p = 0,004$) и 2,6 раза ($t = 3,258$; $p = 0,001$), соответственно превосходит таковой среди доноров ($8,0 \pm 2,2$ %), характеризующих популяцию в целом и достоверно не отличающихся от уровня носительства в такой нормированной группе риска по ПИ как курсанты внутренних войск МВД и призывники [45, 46, 95, 160].

Дифференцированная оценка внутригодовой динамики носительства в различных группах выявила некоторые различия: у доноров превышение указанного уровня определялось с октября по апрель, коэффициент сезонности – 90,4 %, индекс сезонности – 9,5. У курсантов внутренних войск МВД, как у «закрытого» коллектива, где наблюдается постоянное общение молодых людей одного возраста на ограниченной площади и выражен фактор перемешиваемости, уровень носительства возрастал в сентябре, что обусловлено формированием коллектива, и достигал максимальных значений в декабре. Коэффициент сезонности и индекс сезонности были значительно выше, чем у доноров составляя 96,4 % и 27, соответственно. Уровень

среднемесячного среднегодового показателя в данном коллективе превышал таковой у доноров в 2,4 раза ($t=3,824$, $p=0,000$).

В группе ВИЧ-позитивных пациентов превышение среднемесячного среднегодового показателя регистрировалось с сентября по март, коэффициент сезонности – 86,8 %, индекс сезонности – 6,6. Следует отметить, что у данной группы лиц в сравнении с донорами уровень носительства в течение года был выше 2,3 раза ($t=3,271$, $p=0,001$), а сезонный подъем носительства пневмококков начинался на месяц раньше. Этот факт связан с наличием иммунодефицита и развитием дегенеративных процессов на слизистых оболочках носоглотки, обусловленных наличием условно – патогенных и патогенных микроорганизмов (атрофия слизистой, снижение мукоцилиарного клиренса).

У медицинских работников, служащих в отделениях интенсивной терапии, а также в инфекционном, терапевтическом и ЛОР- отделениях, превышение среднемесячного среднегодового уровня зарегистрировано с ноября по март, при этом коэффициент сезонности составил – 74 %, индекс сезонности – 2,8. Уровень носительства *S. pneumoniae* в течение года у данной группы лиц превышал аналогичный показатель у доноров в 2,9 раза ($t=4,350$, $p=0,000$), увеличивался несколько позже (в ноябре) и достигал максимума в декабре, что обусловлено увеличением в медицинских организациях в этот период больных с внебольничными пневмониями и внутрибольничным инфицированием медицинских работников.

Было установлено наличие умеренной связи ($r = 0,697$, $p = 0,015$) между уровнем носительства *S. pneumoniae* и заболеваемостью внебольничными пневмониями в группе медицинских работников, у ВИЧ-позитивных пациентов установлена сильная взаимообусловленность данными процессами ($r = 0,895$, $p = 0,000$). Значимость носительства *S. pneumoniae* в формировании заболеваемости пневмониями среди всех обследованных нами групп подтверждается наличием умеренной связи ($r = 0,683$, $p = 0,014$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что бактерионосительство следует рассматривать как фактор риска развития ПИ у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников.

Многочисленные исследования доказывают, что для большей эффективности вакцинопрофилактики существует необходимость динамичного наблюдения за штаммами возбудителя, циркулирующими в иммунокомпрометированных группах, в разных территориальных округах [17, 26, 82, 158]. В связи с этим, для подбора вакцины максимально покрывающей штаммы патогена, циркулирующие на территории крупного промышленного центра Западного Урала, были осуществлены исследования по определению серотипного пейзажа пневмококков.

При проведении типирования серологических вариантов *S. pneumoniae* у населения выявлена циркуляция 15 серотипов/групп: 1, 3, 4, 6A/B/C, 8, 9A/V, 11A/D, 14, 15 A/F, 16F, 19A, 19F, 23F, 31, 35F/45F. Ведущими оказались 19A, 3, 23F и 19F, а также серогруппа 6A/B/C. Согласно работам различных авторов [11, 17, 25, 37], наиболее тяжело, с деструктивными процессами в легочной ткани, протекают пневмонии, обусловленные типами 3, 6, 9, 14, то есть теми, которые обнаружены в нашем исследовании. Сопоставление серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории данного промышленного центра с составом пневмококковых вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации, показало, что полисахаридная поливалентная пневмококковая вакцина, содержащая очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 серотипов (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), покрывает большинство этих штаммов (86,6 %).

Потенциальный охват серотипов возбудителя для пневмококковых конъюгированных вакцин составили лишь 46,6 % для 13-валентной (включающей антигены полисахаридов пневмококка серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18 C, 19A, 19F и 23F) и 40,0 % для 10-валентной (включающей антигены полисахаридов пневмококка 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F).

У ВИЧ-положительных пациентов пейзаж пневмококков, обусловивших развитие ВП и их осложнений, был несколько разнообразнее, чем в группе ВИЧ-негативных больных: 13 серотипов (1, 3, 4, 6А/В/С, 8, 11А/Д, 14, 15 А/Е, 19А, 19Е, 23Е, 35Е, 47Е) против 10 (1, 3, 4, 6А/В/С, 8, 14, 15АЕ, 19А, 19Е, 23Е). При этом в группе ВИЧ-положительных пациентов доминировали 19А ($t = 2,594$, $p = 0,011$) и 23Е ($t = 2,401$, $p = 0,019$) серотипы, которые как указывают отечественные и зарубежные исследователи обладают наибольшей устойчивостью к химиопрепаратам [13, 27].

Анализ литературных данных показал, что серотипы 19А и 23Е во всех регионах мира вызывают, в основном, поражение легких и ЦНС [40, 216, 218], что подтвердилось результатами нашей работы – они определялись у ВИЧ-инфицированных лиц с поражением дыхательной системы. При инфекциях, возбудителями которых являются серотипы 1, 6 и 9, деструкция легких развивается лишь в 20 % случаев, а при серотипах 3 и 14 – в 60,6 % [294, 305, 308]. В наших наблюдениях патология дыхательной системы, вызванная 3, 6/А/В/С, 14 серотипами *S. pneumoniae*, была зарегистрирована у пациентов с ВИЧ-инфекцией и характеризовалась тяжелым течением с двусторонним деструктивным поражением легочной ткани.

Кроме того, спектр серотипов, выделенный у ВИЧ-положительных пациентов, совпадал с таковым у другой иммунодефицитной группы – детей до 3 лет с ВП, где преимущественно обнаруживаются пневмококки 19 и 23 серогрупп [12, 77, 101].

Сопоставление серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих у пациентов с ВИЧ-инфекцией, с составом пневмококковых вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации, показало, что полисахаридная поливалентная пневмококковая 23-валентная вакцина, покрывает большинство этих штаммов - 84,6 %, в сравнении с конъюгированными 13 (61,5 %) и 10 (46,1 %) валентными иммунобиологическими препаратами.

При анализе этиологической структуры бактериальных пневмоний

нетуберкулезной этиологии у ВИЧ-позитивных пациентов нами выявлены лидирующие позиции *S. pneumoniae* ($47,3 \pm 2,4$ %), что подтверждает результаты отечественных и зарубежных исследователей, опубликованные в последнее время [18, 51, 109, 235].

Для решения поставленных выше задач нами впервые описаны опорные клинические симптомы пневмонии и гнойного менингита пневмококковой этиологии у ВИЧ-позитивных пациентов, при отсутствии критического снижения CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови (> 200 клеток в 1 мкл), способствующие дифференциальной диагностике и позволяющие с большей степенью вероятности установить первичный диагноз.

Как показали проведенные исследования, при патологии дыхательной системы, вызванной *S. pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов, наблюдается развитие синдрома «легочного инфильтрата», характеризующегося острым началом заболевания, с высоким подъемом температуры, появлением кашля, одышки и тахикардии, а также полисегментарным или долевым затемнением легочной ткани. Характерно двустороннее поражение легочной ткани у $35,2 \pm 5,7$ % пациентов, ранняя дыхательная недостаточность – у $25,3 \pm 5,2$ %, плевриты – у $26,7 \pm 5,2$ %. Нарушения со стороны респираторной системы приводят к частому развитию бактериемии и осложнениям в виде тяжелого сепсиса у $15,4 \pm 4,2$ % больных, отека легких у $7,0 \pm 3,0$ %, гнойного менингоэнцефалита у $8,4 \pm 3,2$ %, отека мозга у $5,6 \pm 2,7$ %. Летальные исходы зарегистрированы в $19,7 \pm 4,7$ % случаев.

При анализе этиологической структуры гнойных бактериальных менингитов у ВИЧ-позитивных пациентов значимую долю – $32,6 \pm 3,5$ % имел *S. pneumoniae*, уступая лишь *S. aureus* ($45,1 \pm 3,7$ %).

Гнойные менингиты у ВИЧ-позитивных пациентов характеризовались нестабильностью гемодинамики ($57,5 \pm 8,6$ %), прогрессирующим нарушением сознания ($42,4 \pm 8,6$ %), развитием менингоэнцефалитов ($96,9 \pm 3,0$ %). Патологический процесс неуклонно прогрессировал и более чем у трети

больных ($39,3 \pm 8,5 \%$) быстро приводит к летальным исходам. Следует отметить, что указанную нами у ВИЧ-положительных пациентов патологию нервной системы можно наблюдать и в общей популяции [59, 67, 83], однако частота ее возникновения и показатели летальности у данной иммунокомпрометированной группы значительно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. Наши данные согласуются с результатами исследований зарубежных авторов, о том, что летальность от пневмококковых менингитов у ВИЧ – положительных пациентов зависит от уровня иммуносупрессии [240].

Одним из факторов риска такого течения ПИ и высокой летальности, как показали наши исследования, является поздняя обращаемость за медицинской помощью и госпитализация ВИЧ-положительных пациентов (с 5–6 дня заболевания) в 75,9 % случаев, против 35,7 % ($t = 6,732$, $p = 0,000$) у ВИЧ-негативных лиц.

При динамическом изучении циркуляции антибиотикорезистентных штаммов пневмококка (в 2005–2007 гг. и в 2011–2012 гг.) в группе больных с ВИЧ-инфекцией выявлено их достоверное увеличение с течением времени (χ^2 , $p = 0,001$). Установлено также, что общий уровень встречаемости устойчивых и умеренно устойчивых пневмококков у ВИЧ-положительных пациентов достоверно превысил таковой в группе ВИЧ-негативных лиц: 14 против 4 ($35,9 \pm 7,7 \%$ против $10,3 \pm 4,8 \%$ соответственно) (χ^2 , $p = 0,007$). В более поздний период в группе наблюдения выявлены штаммы *S. pneumoniae* нечувствительные к тетрациклину в $18,0 \pm 6,1 \%$ случаев, к рифампицину, пенициллину и эритромицину – в $12,8 \pm 5,3 \%$, к ко-тримоксазолу – в $7,7 \pm 4,2 \%$. Обращает на себя внимание количество штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к цефаклору – $10,3 \pm 4,8 \%$. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего динамического изучения выявленной тенденции и указывает на необходимость вакцинации данных лиц как одного из факторов сдерживания роста резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Отечественные работы по выявлению антибиотикорезистентности штаммов, обусловивших развитие ПИ у данной иммунокомпрометированной группы отсутствуют, однако зарубежные авторы в настоящее время отмечают наличие циркуляции антибиотикорезистентных штаммов у ВИЧ-позитивных пациентов к макролидам, пенициллину, клиндамицину, доксициклину и левофлоксацину [152, 244, 245].

Таким образом, у ВИЧ-позитивных пациентов клиническое течение инвазивных и неинвазивных форм инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, характеризуется значительной тяжестью даже при отсутствии критического снижения CD₄⁺-Т-лимфоцитов крови, также наблюдается увеличение числа антибиотикорезистентных штаммов, циркулирующих у данной категории лиц.

При анализе этиологической структуры поражений дыхательной системы у работников здравоохранения *S. pneumoniae* занимал ведущие позиции: при пневмониях его доля составила $43,5 \pm 4,1$ %, при обострениях хронического бронхита, бронхиальной астмы, ХОБЛ – $21,6 \pm 3,1$ %, уступая лишь *H. influenzae*.

Следует отметить, что этиология обострений хронической патологии у медицинских работников не отличалась от доминирующих агентов, вызывающих заболевания в общей популяции, где *H. influenzae* выделяется в диапазоне 13–46 %, *S. pneumoniae* – в 7–26 %, *M. catarrhalis* – в 9–20 % [157]. Реже определяются *H. parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*.

При изучении особенностей клинического течения пневмококковых пневмоний в группе медицинских служащих имеет место тяжелое течение инфекции со снижением SaO₂ < 92 % в $13,7 \pm 4,8$ % случаев, одностороннее доленое поражение легких ($17,6 \pm 5,3$ %) или двусторонняя патология ($15,6 \pm 5,1$ %). Лейкопения и нормоцитоз, зарегистрированные у $49,0 \pm 7,0$ % пациентов при развитии пневмонии косвенно свидетельствуют о низкой общей неспецифической резистентности организма. В группе работников, не связанных с медицинской деятельностью снижение SaO₂ < 92 % выявлено

лишь у $1,9 \pm 1,8$ % пациентов ($t = 2,265$; $p=0,026$), одностороннее доленое поражение регистрировалась в 4,5 раза реже - в $3,9 \pm 2,7$ % ($t = 2,291$; $p = 0,024$), двусторонняя патология легких у $3,9 \pm 2,7$ % ($t = 2,038$; $p = 0,044$), лейкопения и нормоцитоз определялись лишь в $9,8 \pm 4,1$ % случаев ($t = 4,813$, $p = 0,000$).

Одним из факторов риска тяжелого течения ПИ у работников здравоохранения является их поздняя обращаемость за медицинской помощью и госпитализация – в $96,9 \pm 1,2$ % случаев с 5–6 дня заболевания против $29,6 \pm 5,7$ % у лиц без медицинского образования ($t = 11,02$; $p = 0,000$).

При изучении динамики резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (2005–2007 гг. и 2011–2012 гг.) у работников здравоохранения выявлено значительное увеличение не чувствительных к химиопрепаратам штаммов возбудителя (χ^2 , $p = 0,005$): нечувствительные к пенициллину и тетрациклам в $13,6 \pm 5,1$ % случаев, к макролидам – в $9,1 \pm 4,3$, к цефалоспорином и фторхинолонам – в $4,5 \pm 3,1$ %, к ко-тримоксазолу – в $6,7 \pm 3,7$ %.

Следует заметить, что число резистентных и полирезистентных штаммов, циркулирующих в 2011–2012 гг. в группе медицинских работников значительно превышало таковое у лиц не связанных с медицинской деятельностью: $29,5 \pm 6,8$ % против $9,1 \pm 4,3$ % (χ^2 , $p = 0,015$) и $15,9 \pm 5,5$ % против $2,2 \pm 2,1$ % соответственно (χ^2 , $p = 0,026$).

Высокие показатели заболеваемости пневмониями, вызванные *S. pneumoniae*, тяжесть клинического течения пневмококковых пневмоний, наличие антибиотикорезистентных и полирезистентных штаммов, циркулирующих у данных лиц, свидетельствуют о необходимости выделения медицинских работников как группу риска по ПИ.

Такие факторы риска, как поздняя обращаемость за медицинской помощью, а впоследствии - поздняя госпитализация и диагностика заболевания, которые имели место у ВИЧ-позитивных пациентов и

работников здравоохранения, поставили перед нами задачу совершенствования лабораторной диагностики инфекции, вызванной, *S. pneumoniae*. В настоящее время широко применяемый в стационарах и поликлиниках бактериологический метод исследования мокроты отличается значительной продолжительностью (результат определяется спустя 48–72 часа с момента получения материала), а распространенная среди населения практика использования антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью и частое отсутствие продуктивного кашля у пациента приводят к невозможности применения микробиологического исследования и идентификации патогенного микроорганизма.

В связи с этим, нами была проведена оценка специфичности и чувствительности ИХМ (не используемого в России) в диагностике ВП пневмококковой этиологии для последующего внедрения его в клиническую практику, так как значимым преимуществом ИХМ относительно других лабораторных методов является укорочение времени для верификации диагноза, так как экспресс-тест проводится в первые часы поступления пациента в стационар (у его постели) и занимает не более 20 минут [192]. Кроме того, нами было осуществлено сравнение показателей валидности ИХМ экспресс-теста и ПЦР при верификации инвазивных и неинвазивных внебольничных пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*.

Полученные результаты продемонстрировали высокую специфичность и чувствительность ИХМ, позволяющую получить надежные данные для верификации диагноза при неинвазивных ВП. У пациентов, не принадлежащих к группам риска показатель чувствительности составил 84,2 %, специфичности – 90,7 %, доля правильных результатов теста по критериям валидности – 89 %. Антиген *S. pneumoniae* в моче определялся в 8,4 раза чаще, чем возбудитель при бактериологическом исследовании назофарингеального мазка ($t = 11,229$; $p = 0,001$), и в 1,7 раза чаще, чем при таком же исследовании мокроты ($t = 4,639$; $p = 0,001$), эффективность теста составила 15,8 %.

У ВИЧ-позитивных пациентов при неинвазивных пневмониях антиген *S. pneumoniae* в моче определялся в 2,0 раза чаще, чем при бактериологическом исследовании мокроты ($t = 4,427$; $p = 0,001$), а эффективность использования данного теста была 19,5 %. Показатель чувствительности теста составил 79,2 %, специфичности – 92,1 %.

При аналогичном исследовании в группе медицинских работников антиген *S. pneumoniae* также выявлялся в 2,0 раза чаще, чем при бактериологическом исследовании мокроты ($t = 3,257$; $p = 0,002$), эффективность теста составила 20,6 %, показатели чувствительности и специфичности теста - 78,3 % и 93,8 % соответственно.

Следует отметить, что полученный результат позволял качественно и своевременно провести специфическую антибактериальную терапию в первые часы госпитализации и избежать многочисленных осложнений (сепсис, вторичный гнойный менингит, плеврит, отек головного мозга). Метод может быть рекомендован пациентам с системной антибактериальной терапией, когда предшествующий прием химиопрепаратов существенно снижает информативность культурального исследования.

При проведении сравнения показателей чувствительности и специфичности ИХМ с методом ПЦР при диагностике неинвазивных и инвазивных пневмоний, было установлено, что ИХМ несколько уступает ПЦР по чувствительности (90,5 % и 79,2 % против 100 % и 95,8 %), при сопоставимых высоких показателях специфичности (90,9 % и 93,3 % против 81,8% и 93,3 % соответственно). Опираясь на полученные результаты и данные отечественных исследователей [42], мы дополнили алгоритм диагностики пневмоний пневмококковой этиологии.

Известно, что основным инструментом борьбы с ПИ является вакцинопрофилактика, которая осуществляется в современных условиях в рамках Национального календаря профилактических прививок.

Препаратом выбора для иммунизации против ПИ явилась полисахаридная 23-валентная пневмококковая вакцина, которая

обеспечивала покрытие циркулирующих штаммов на 84,6 % у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Наши данные сопоставимы с данными зарубежных исследователей, согласно которым 90 % серотипов пневмококков, вызывающих инвазивные инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц, входят в состав полисахаридной вакцины [194].

Однако в настоящее время за рубежом отсутствует единое мнение о формировании иммунного ответа и профилактической эффективности различных вакцин (конъюгированных и полисахаридной) при иммунизации ВИЧ-инфицированных лиц против ПИ [261, 315], а данные отечественных исследователей по этому вопросу отсутствуют. Одни исследователи полностью отвергают превентивный характер вакцинации ВИЧ-инфицированных [303]. Отсутствие эффективности вакцины в данной группе они объясняют нарушениями продукции у ВИЧ-позитивных пациентов капсул – специфичных IgG, уровень которых не может быть значительно повышен среди этой группы больных по причине нарушения у них защитных механизмов. Другие авторы считают их иммунизацию против ПИ целесообразной и эффективной, так как IgG-АТ к капсульным антигенам способствуют опсонизации и фагоцитозу пневмококка [267].

При иммунизации нами ВИЧ-позитивных пациентов полисахаридной пневмококковой вакциной получены результаты, свидетельствующие о низкой реактогенности и безопасности вакцины. Активное наблюдение за привитыми в поствакцинальном периоде выявило лишь незначительное количество слабовыраженных кратковременных побочных реакций – у $6,0 \pm 2,4$ % пациентов, включая $3,0 \pm 1,7$ % местных, $2,0 \pm 1,4$ % общих и $1,0 \pm 0,9$ % комбинированных реакций. Поствакцинальных осложнений, сильных местных и общих поствакцинальных реакций не было.

Таким образом, полученные нами результаты не противоречат данным зарубежной литературы, указывающим на то, что после иммунизации местные реакции допускаются у 30 % ВИЧ-позитивных лиц, но они

купируются в течение 48 часов, что и наблюдалось у привитых нами пациентов [177].

При оценке показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов у лиц с 3 и 4А стадиями заболевания было установлено достоверное снижение их количества к 28 дню после вакцинации, однако одинаковые значения вирусной нагрузки у пациентов с 3 и 4А стадиями до и после иммунизации указывают на отсутствие прогрессирования основного заболевания на фоне иммунизации. Кроме того, установлена высокая иммуногенность вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных: СГТА к ПС - *S. pneumoniae* после иммунизации увеличилась в 2,8 раза и достигла протективного уровня (с $47,7 \pm 1,3$ до $137,7 \pm 2,0$ УЕ/мл соответственно). Более высокий уровень серопротекции определялся при иммунизации лиц с 3 стадией ВИЧ-инфекции (с $49,8 \pm 2,3$ до $141,5 \pm 3,4$ УЕ/мл), при 4А стадии (с $45,8 \pm 1,2$ до $134,3 \pm 2,2$ УЕ/мл). Установлена высокая профилактическая эффективность вакцинации ВИЧ-позитивных лиц. Число заболеваний респираторного тракта в течение первого года снизилось в 2,8 раза, в то время как в группе непривитых заболеваемость острыми респираторными инфекциями увеличилась в 2,2 раза. Заболеваний, обусловленных *S. pneumoniae*, среди привитых ВИЧ-инфицированных не зарегистрировано, индекс эффективности составил 5,8. Результаты нашего исследования подтверждались данными зарубежных авторов, свидетельствующих о том, что у иммунизированных полисахаридной пневмококковой вакциной ВИЧ-позитивных пациентов с показателями CD_4^+ -Т-лимфоцитов более 500 клеток в мкл, выявляется снижение частоты острых респираторных инфекций [194].

По данным зарубежной литературы при вакцинации полисахаридной вакциной ВИЧ-позитивных пациентов наблюдается хорошая иммуногенность, сходная с таковой у ВИЧ-негативными пациентами того же возраста [233, 246], при сохранности достаточного количества CD_4^+ -Т-

лимфоцитов индекс эпидемиологической эффективности полисахаридной вакцины варьирует от 4,1 до 6,2 [260].

Длительность поствакцинального пневмококкового иммунитета у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, привитых полисахаридной вакциной, также является дискуссионным вопросом. Принято считать, что в общей популяции по данным отечественной и зарубежной литературы, после вакцинации полисахаридной вакциной формирующиеся IgG сохраняются пять лет, после чего постепенно снижаются, возвращаясь к уровню до иммунизации [37, 52]. Однако в некоторых группах риска отмечается недостаточная эффективность вакцинации [67, 69]. Например, департамент здравоохранения Великобритании допускает возможность ревакцинации пациентов через 3 года после первой вакцинации полисахаридной вакциной [177]. В связи с вышесказанным, наша дальнейшая работа заключалась в изучении продолжительности и напряженности поствакцинального иммунитета.

Анализ полученных данных позволил установить высокую напряженность поствакцинального иммунитета через два года после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной. Индекс профилактической эффективности к 24 месяцу после иммунизации у ВИЧ-позитивных пациентов оставался высоким и составлял 2,7, а относительный риск заболевания – 0,09 против 0,25 в контрольной группе ($p < 0,05$).

При изучении сохранности иммунного ответа в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции у ВИЧ-позитивных лиц установлена сильная корреляционная зависимость концентрации IgG-антител от количества CD₄⁺-Т-лимфоцитов крови ($r = 0,70$ и $r = 0,96$), так при 4А стадии ВИЧ-инфекции поствакцинальный иммунитет регрессировал при снижении количества CD₄⁺-Т-лимфоцитов крови до 310 [300; 330] клеток в мкл⁻¹.

У пациентов с 3 стадией ВИЧ-инфекции отмечен сформированный напряженный поствакцинальный иммунитет с высоким уровнем серопротекции и значимым профилактическим эффектом, при количестве

CD₄⁺-Т-лимфоцитов в 1 мкл не менее 540 [520; 550] клеток он наблюдался и на второй год после вакцинации, что указывало на необходимость проведения вакцинации в ранние сроки заболевания.

Данные нашего исследования подтверждают мнение зарубежных авторов о вакцинации ВИЧ-позитивных пациентов от различных патогенных агентов, где указывается, что при прогрессировании инфекции концентрация поствакцинальных антител значительно снижается, т.е. исчезает поствакцинальный иммунитет [195]. Также имеются работы, в которых отмечается, снижение эффекта от иммунизации, если пациент с ВИЧ-инфекцией злоупотребляет алкоголем или никотином [278] Следует напомнить, что в нашей группе привитых 96,0 % ВИЧ-позитивных больных являлись никотинопотребителями. Таким образом, наши результаты не противоречили данным зарубежных исследователей о том, что напряженность пневмококкового иммунитета коррелирует со степенью иммуносупрессии [244].

В России медицинские работники не включены в перечень групп риска по ПИ, вследствие чего работники здравоохранения не иммунизируются от ПИ, однако выявленные нами высокие показатели заболеваемости, бактерионосительства, тяжесть клинического течения инфекции и интенсивная циркуляция антибиотикорезистентных штаммов у данных лиц указывали на необходимость осуществления специфической профилактики инфекции, решения вопроса об ее эффективности, а также определения длительности поствакцинального иммунитета. Например, имеются отечественные исследования, указывающие на отсутствие иммунологической эффективности вакцинации служащих в медицине лиц, прошедших полный курс специфической профилактики против гепатита В [94, 139]. Кроме того, с возрастом, иммунологическая эффективность вакцинации не достигая нормируемого уровня снижалась [162].

После однократной иммунизации полисахаридной вакциной работников здравоохранения нами установлено следующее: вакцина

обладает низкой реактогенностью при вакцинации данной иммунокомпрометированной группы, так как все поствакцинальные реакции носили временный характер и исчезали без применения лекарственных средств. Примечательно, что в группе медицинских служащих доля лиц с поствакцинальными реакциями составила $61,8 \pm 4,6 \%$, что в 4,8 раза превышало данный показатель в группе привитых без медицинского образования – $12,8 \pm 3,6 \%$ ($t = 8,356$; $p = 0,001$), а также указывало на компрометированность иммунной системы лиц, служащих в органах здравоохранения [136, 143, 151]. При изучении поствакцинальных реакций в разных возрастных категориях медицинских работников: 25 - 50 и 51 - 66 лет установлено, что в группе работников здравоохранения 51 - 66 лет общие и комбинированные реакции легкой выраженности выявлялись чаще ($t = 6,246$, $p = 0,000$). Однако местных и общих реакций тяжелой степени, а также поствакцинальных осложнений в процессе наблюдения выявлено не было. Иммунизация лиц, служащих в медицинской отрасли, вне зависимости от возраста безопасна, так как показатели общего анализа крови, мочи, а также значения уровня общего IgE, после вакцинации по отношению к фоновым величинам статистически значимо не изменялись и не выходили за пределы физиологической нормы. Вопреки иммунологической компрометации работников здравоохранения установлена высокая иммуногенность вакцины при их иммунизации: средняя геометрическая титра антител к *S. pneumoniae* после иммунизации увеличивается в 2,5 раза. Примечательно, что увеличение СГТА после вакцинации определялось у работников здравоохранения вне зависимости от возрастной группы. У лиц 25-50 лет данный показатель вырос в 2,8 раза: от $56,5 \pm 1,9$ УЕ/мл до иммунизации до $160,8 \pm 6,4$ УЕ/мл после нее ($t = 16,4$; $p = 0,000$), у лиц 51- 66 года в 2,3 раза - от $61,6 \pm 1,9$ до $145,0 \pm 6,0$ УЕ/мл ($t = 13,8$; $p = 0,000$).

Следует отметить, что отечественными исследователями другой иммунокомпрометированной группы – длительно и часто болеющих детей – для эффективной вакцинопрофилактики полисахаридной пневмококковой

вакциной рекомендовано осуществлять форсификацию иммунного ответа путем иммунокоррекции, используя препараты аффинолейкин, виферон, спрей ИРС [69]. В обследованной нами группе медицинских работников иммунокоррекции вакцинального процесса не требуется.

Показатель заболеваемости ОРЗ за 6 месяцев до иммунизации у медицинских работников составил $68,1 \pm 4,4$ на 100, в группе сравнения – $57,2 \pm 4,7$. На фоне иммунизации у привитых работников здравоохранения и лиц без медицинского образования он снизился в 1,6 и 1,9 раза, составив $40,9 \pm 4,7$ и $18,4 \pm 4,2$ на 100 ($p < 0,05$). В группе непривитых медицинских служащих заболеваемость за этот же период увеличилась в 1,2 раза ($75,4 \pm 4,1$ на 100). Индекс профилактической эффективности вакцины «Пневмо-23» среди работников здравоохранения составил 1,8.

Учитывая доказанную отечественными и зарубежными исследователями иммунокомпрометацию группы медицинских работников [94, 103, 119, 127, 130, 136, 151], возник вопрос о напряженности поствакцинального иммунитета, в связи с чем через 4 и 5 лет исследовалась сохранность IgG-АТ к СП *S. pneumoniae*. Оценка содержания в крови привитых работников здравоохранения IgG-АТ к СП *S. pneumoniae* спустя четыре года после иммунизации показала, что средняя геометрическая титра антител у всех привитых работников здравоохранения снизилась в 1,8 раза и составила $82,7 \pm 2,2$ УЕ/мл, при статистически достоверных различиях с довакцинальными показателями ($p < 0,05$). При анализе СГТА IgG – антител в разных возрастных группах у лиц 25–50 лет выявлено снижение данного показателя в сравнении с предыдущими данными в 1,8 раза – $85,6 \pm 2,4$ УЕ/мл, однако установленный уровень достоверно превышал довакцинальный ($t = 5,000$; $p = 0,000$), в возрасте 51–66 лет падение СГТА в 1,8 раза – $79,6 \pm 1,5$ УЕ/мл, при достоверном превышении уровня IgG – антител до иммунизации ($t = 4,782$; $p = 0,000$).

При определении специфических антител через 5 лет концентрация IgG-антител вернулась к исходному уровню, диагностированному до

иммунизации СГТА – $58,6 \pm 1,3$ УЕ/мл. При определении СГТА в возрастных группах 25–50 лет и 51–66 лет, установлено, что в группе медицинских работников 25–50 лет уровень титров антител снизился и составил $64,7 \pm 1,7$ УЕ/мл, превышая довакцинальный ($t = 2,456$; $p = 0,014$). В группе же лиц более старшего возраста через 5 лет после иммунизации СГТА была ниже довакцинальных и составила $53,0 \pm 1,8$ УЕ/мл ($t = 1,478$; $p = 0,139$).

Таким образом, напряженный поствакцинальный иммунитет с высоким уровнем серопротекции и значимым профилактическим эффектом сохраняется в течение четырех лет, после чего у лиц старше 51 года через 5 лет возвращается к исходным довакцинальным показателям. Полученные результаты позволяют рекомендовать в соответствии с установками ВОЗ работникам здравоохранения проведение повторной иммунизации полисахаридной вакциной после истечения данного срока.

Концепция Профилактические мероприятия по предупреждению инфекционных заболеваний необходимо осуществлять на основе риск-ориентированных технологий, с учетом группы, территории, времени и факторов риска.

Показатель заболеваемости пневмониями у населения $558,6 \pm 19,7$ на 100 000, бактериальными пневмониями – $368,7 \pm 27,6$ на 100 000, смертности $33,0 \pm 1,3$ на 100 000 населения

Пневмококковая инфекция: группы риска

ВИЧ-позитивные пациенты

- показатель заболеваемости бактериальными пневмониями нетуберкулезной этиологии $1407,2 \pm 55,6$ на 100 000; пневмококковыми пневмониями – $667,3 \pm 45,3$ на 100 000;
- высокая интенсивность циркуляции *S. pneumoniae* на слизистых оболочках носоглотки – $20,0 \pm 3,5$ % (у доноров $8,0 \pm 2,2$ %, $p < 0,05$);
- уровень бактерионосительства *S. pneumoniae*, превышающий среднемесячный среднегодовой показатель регистрировался с сентября по март, коэффициент сезонности – 86,8 %, индекс сезонности – 6,6;
- взаимообусловленность между уровнем бактерионосительства и заболеваемостью внебольничными пневмониями ($r = 0,895$, $p = 0,000$);
- циркуляция 13 серотипов *S. pneumoniae*, с доминированием 19А и 23F серотипы ($p < 0,05$);
- тяжелое поражение дыхательной и нервной систем с осложнениями – от $29,5 \pm 5,4$ % до $57,5 \pm 8,6$ % против $4,2 \pm 2,3$ % и $27,2 \pm 7,7$ % у ВИЧ – негативных больных; летальными исходами – от $19,7 \pm 4,7$ % до $39,3 \pm 8,5$ % против $1,4 \pm 1,3$ % и $6,0 \pm 4,1$ % у пациентов без ВИЧ-инфекции;
- корреляционная связь степени тяжести инфекционного процесса и количества С- реактивного белка ($107 [100; 112]$ мг/л) против $75 [72; 80]$ мг/л в группе сравнения ($r=0,630$, $p=0,000$).

Медицинские работники

- показатель заболеваемости бактериальными пневмониями $667,6 \pm 43,1$ на 100 000, пневмококковыми пневмониями – $589,2 \pm 10,6$ на 100 000;
- высокая интенсивность циркуляции *S. pneumoniae* на слизистых оболочках носоглотки – $21,4 \pm 3,4$ %, (у доноров $8,0 \pm 2,2$ %, $p < 0,05$);
- уровень носительства *S. pneumoniae*, превышающий среднемесячный среднегодовой показатель, с ноября по март, коэффициент сезонности – 74 %, индекс сезонности – 2,8;
- взаимообусловленность между уровнем бактерионосительства и заболеваемостью внебольничными пневмониями ($r = 0,697$, $p = 0,015$);
- тяжелое поражение дыхательной системы с осложнениями – $13,7 \pm 4,8$ % против $1,9 \pm 1,8$ % в популяции в целом.
- сильная корреляционная связь распространенности поражения легочной ткани и количества С- реактивного белка $84 [64; 96,5]$ мг/л против $72 [48; 77]$ мг/л в группе сравнения ($r=0,801$, $p=0,000$).

Факторы риска

- поздняя диагностика;
- циркуляция высокопатогенных штаммов;
- рост антибиотикоустойчивых штаммов в динамике

Риск - ориентированные технологии диагностики и профилактики

Иммунохроматографический экспресс-тест
(вторичная профилактика)

Специфическая профилактика полисахаридной пневмококковой вакциной
(первичная профилактика)

ВИЧ-позитивные пациенты: вакцинация в 3 и 4А стадиях заболевания; ревакцинация (индивидуальный подход, в зависимости от показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов)

Медицинские работники; вакцинация – все возраста. Ревакцинация у лиц старше 51 года через 5 лет

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость и смертность от бактериальных пневмоний, в том числе пневмококковых, на территории крупного промышленного центра Западного Урала характеризуются высокой интенсивностью. Группами риска по заболеваемости являются дети до 14 лет, ВИЧ-инфицированные лица и медицинские работники. Среднемноголетние показатели составили соответственно $1186,1 \pm 90,2$, $1407,2 \pm 55,6$ и $667,6 \pm 43,1$ на 100 000 соответствующего контингента. Группами риска по смертности явились лица 40–49, 50–59 и старше 65 лет, где ее уровни превысили показатель в популяции в целом в 1,3; 1,5 и 2,5 раза соответственно, а также дети 1–4 года жизни и лица 30–39 лет, у которых наблюдается выраженная тенденция смертности к росту в 5,1 и в 1,9 раз соответственно.

2. Выявлена высокая распространенность носительства *S. pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов – $20,0 \pm 3,5$ % и медицинских работников – $21,4 \pm 3,4$ %, превышающая уровень носительства среди населения в целом в 2,5 и в 2,6 раза соответственно.

Росту внутригодовой динамики заболеваемости внебольничными пневмониями предшествует увеличение заболеваемости гриппом и острыми респираторными заболеваниями, коэффициент корреляции составил $r = 0,860$, $p = 0,000$. Выявлена взаимообусловленность процессов распространения носительства *S. pneumoniae* и заболеваемости внебольничными пневмониями у медицинских работников ($r = 0,697$, $p = 0,015$) и ВИЧ - позитивных пациентов ($r = 0,895$, $p = 0,000$).

3. Серотипный пейзаж пневмококков, циркулирующих на территории крупного промышленного центра Западного Урала, представлен 1, 3, 4, 6A/B/C, 8, 9A/V, 11A/D, 14, 15A/F, 16F, 19A, 19F, 23F, 31, 35F/47F серотипами, в группе ВИЧ-позитивных пациентов – 1, 3, 4, 6A/B/C, 8, 11A/D, 14, 15A/F, 19A, 19F, 23F, 35F, 47F серотипами, при высокой частоте циркуляции устойчивых к химиопрепаратам серотипов 19A и 23F.

4. Клиническое течение пневмококковых пневмоний у ВИЧ - позитивных пациентов с умеренным иммунодефицитом в сравнении с ВИЧ-негативными лицами характеризуется более тяжелым, двусторонним поражением легких ($35,2 \pm 5,7$ % против $19,7 \pm 4,7$ %), развитием ранней дыхательной недостаточности ($25,3 \pm 5,2$ % против $4,2 \pm 2,3$ %), частыми осложнениями ($29,6 \pm 5,4$ % против $4,2 \pm 2,3$ %) и летальными исходами ($19,7 \pm 4,7$ % против $1,4 \pm 1,3$ %). Выявлен рост антибиотикоустойчивых штаммов возбудителя.

5. Поражение ЦНС пневмококковой этиологии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и умеренным иммунодефицитом, в сравнении с ВИЧ-негативными лицами протекает с развитием более тяжелых гнойных менингоэнцефалитов ($96,9 \pm 3,0$ % против $81,8 \pm 6,7$ %) с прогрессирующим нарушением сознания ($42,4 \pm 8,6$ % против $15,1 \pm 6,2$ %), нестабильностью гемодинамики ($57,5 \pm 8,6$ % против $27,2 \pm 7,7$ %) и частым летальным исходом ($39,3 \pm 8,5$ % против $6,0 \pm 4,1$ %).

6. Клинические особенности пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, у медицинских работников в сравнении с лицами, не работающими в системе здравоохранения, характеризуются более тяжелым течением со снижением $SaO_2 < 92$ % ($13,7 \pm 4,8$ % против $1,9 \pm 1,8$ %), односторонним долевым поражением легких ($17,6 \pm 5,3$ % против $3,9 \pm 2,7$ %) или двусторонней патологией ($15,6 \pm 5,1$ % против $3,9 \pm 2,7$ %) на фоне лейкопении и нормоцитоза ($49,0 \pm 7,0$ % против $9,8 \pm 4,2$ %). Выявлена тенденция к росту устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов пневмококка.

7. Установлены высокие показатели чувствительности ($79,2$ и $84,2$ %) и специфичности ($90,3$ и $90,7$ %) ИХМ при диагностике инвазивных и неинвазивных пневмококковых пневмоний в популяции, а также неинвазивных пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов и работников здравоохранения - $79,2$ и $92,1$ %, $78,3$ и $93,8$ % соответственно. Сравнительный анализ эффективности верификации пневмококковых пневмоний с помощью бактериологического, иммунохроматографического и

молекулярного-биологического методов доказал целесообразность использования ИХМ в алгоритме диагностики ВП.

8. Полисахаридная пневмококковая вакцина при иммунизации ВИЧ-инфицированных лиц характеризуется низкой реактогенностью, высоким профилем безопасности и иммуногенности. Сохранность поствакцинального иммунитета установлена при вакцинации больных с ВИЧ-инфекцией в 3 стадии заболевания с показателями CD₄⁺-Т-лимфоцитов 540 [520; 550] клеток в мкл⁻¹. У пациентов с 4А стадией ВИЧ-инфекции при снижении показателей CD₄⁺-Т-лимфоцитов до 310 [300; 330] клеток в мкл⁻¹ напряженность иммунитета регрессирует.

Вакцинация медицинских работников как группы риска по пневмококковой инфекции безопасна и формирует напряженный поствакцинальный иммунитет с высоким уровнем серопротекции (СГТА 152,8 ± 4,4 УЕ/мл), сохраняющийся в течение 5 лет.

9. Риск – ориентированные технологии вторичной и первичной профилактики, направленные на своевременную диагностику и приоритетную вакцинацию ВИЧ - позитивных пациентов и медицинских работников, позволяют повысить эффективность контроля за пневмококковой инфекцией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для верификации внебольничной пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, получения надежных результатов по этиологической расшифровке заболевания и своевременного назначения адекватной этиотропной терапии необходимо использовать ИХМ в сочетании с культуральными методами исследования.

2. Установленный серотипный пейзаж пневмококков, циркулирующих у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников, позволяет рекомендовать для иммунизации полисахаридную 23-валентную пневмококковую вакцину, максимально перекрывающую большую часть зарегистрированных у них штаммов (согласно рекомендациям ВОЗ).

3. С учетом выявленного максимального эффекта от вакцинации полисахаридной пневмококковой вакцины ВИЧ-позитивных лиц на 3 стадии заболевания, в отсутствии критического снижения CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови, следует иммунизировать данную группу риска в более ранние сроки развития инфекционного процесса. При иммунизации ВИЧ-позитивных пациентов с 4А стадией болезни и снижением CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови до 310 [300; 330] клеток в $мкл^{-1}$, эффект от иммунизации уменьшается, что требует проведения антиретровирусной терапии с последующей ревакцинацией данных лиц.

4. Установленные клиничко – эпидемиологические особенности ПИ у работников здравоохранения (высокие показатели заболеваемости и бактерионосительства, тяжелое течение заболевания, поздняя госпитализация, циркуляция антибиотикорезистентных штаммов патогена) указывают на необходимость их включения в группу риска по пневмококковой инфекции для проведения приоритетной иммунизации полисахаридной пневмококковой вакциной с последующей ревакцинацией через 5 лет лиц старше 51 года.

5. Разработаны рекомендации по совершенствованию диагностики и специфической профилактики ПИ у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников, как групп риска по заболеваемости, носительству и тяжести клинического течения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авхименко, М.М. Некоторые факторы риска труда медика / М.М. Авхименко // Медицинская помощь. –2003. –№ 2. –С. 25–29.
2. Ада, Г. Вакцины, вакцинация и иммунный ответ: монография / Г. Ада, А. Рамсесей. –М: Медицина, 2002. –344 с.
3. Азовцева, О.В. Особенности поражения органов дыхания у ВИЧ/СПИД больных на разных стадиях иммуносупрессии / О.В. Азовцева, Г.С. Архипов, Е.И. Архипова, С.А. Бузунова, В.Р. Вебер // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. –2011. –№ 4 (3). –С.62-66.
4. Акимкин, В.Г. Профилактика гемоконтактных инфекций среди медперсонала в операционных блоках/ В.Г. Акимкин// Здравоохранение.- 2015. -№ 12. -С. 90-95.
5. Акимкин, В.Г. О сложностях и возможностях в работе сестринского персонала/ В.Г. Акимкин //Главная медицинская сестра. -2015. -№ 10.- С. 14-23.
6. Анпилова, Н.Г. Проявление эпидемического процесса менингококковой инфекции на территории Омской области / Н.Г. Анпилова, И.С. Королева, В.Л. Стасенко, М.А. Вайтович // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. –2013. –2. –С.21-26.
7. Артемова, Л.В. Диагностическая значимость ПЦР в расшифровке этиологии инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями: автореф. дис... канд. биол. наук: 03.00.07 / Артемова Людмила Владимировна –М., 2005. –29 с.
8. Аффифи, А. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ: пер с англ.: монография / А. Аффифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. –488 с.
9. Ашбель, СИ. Вопросы гигиены труда и профпатологии медицинских работников, имеющих производственный контакт с лекарственными препаратами / С.И. Ашбель, З.И. Шаронова // Гигиена труда. –1981. –№ 6. –С.6-9.

10. Баранов, А.А. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения / А.А. Баранов, Л.С. Намазова, В.К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2008. – № 1(5). –С.28-33.
11. Баранов, А.А. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций / А.А. Баранов, Н.И. Брико, Л.С. Намазова- Баранова // Лечащий врач. –2012. –№ 4. –С. 79-82.
12. Баранов, А.А. Стрептококки и пневмококки: монография / А.А. Баранов, Н.И. Брико, Л.С. Намазова-Баранова, Л.А. Ряпис. –М.: Феникс, 2013. – 301 с.
13. Барлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009-2010: монография / Д. Барлетт, Д. Галлант, П. Фам. –М.: Р. Валент, 2010. –490 с.
14. Белошицкий, Г.В. Эпидемиологическая характеристика пневмококковых менингитов: автореф. дис... канд, мед. наук: 14.00.30 / Белошицкий Григорий Владимирович, –М., 2005. –24 с.
15. Белошицкий, Г.В. Эпидемиологическая характеристика пневмококкового менингита в Российской Федерации в 2011 г. / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. –2013. –№2. –С.32–35.
16. Белошицкий, Г.В. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, Н.И. Кошкина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. –2009. –№ 21. –С. 6–10.
17. Белошицкий, Г.В. Эпидемиологические особенности менингитов, обусловленных *S. pneumoniae* / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, Г.Г. Чистякова // Эпидемиология и инфекционные болезни. –2005. –№ 3. – С.28–30.
18. Белякова, Н.А. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания / Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степанова. –Тематический архив. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр. –2014. –368с.
19. Берсенева, А.П. Состояние здоровья медицинских работников по

результатам автоматизированного доврачебного обследования / А.П. Берсенева, Б.В. Агафонов, Е.А. Ремизова // Советская медицина. – 1981. – № 10. – С. 60-63.

20. Биличенко, Т.Н. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг./ Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин, И.М. Сон // Пульмонология. –2012. – №3. –С. 5-16.

21. Биличенко, Т.Н. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации / Т.Н. Биличенко, А.Н. Аргунова, О.А. Антонова, К.И. Соловьев, С.А. Гладин, Н.Н. Никитина, А.В. Лямин, А.П. Чигищев, Н.Е. Пучкина // Пульмонология. –2013. –№ 4. –С. 29-36.

22. Бисенова, Н.М. Микробный пейзаж мокроты больных с респираторными инфекциями / Н.М. Бисенова, А.Б. Абжалова // Национальные приоритеты России. –2009. –№ 2. –С. 236-237.

23. Богомолов, Б.П. Диагностика вторичных и первичных менингитов / Б.П. Богомолов // Эпидемиология и инфекционные болезни. –2007. –№ 6. –С. 44-49.

24. Богословский, С.М. Заболеваемость медицинских работников и состояние их физического развития/ С.М. Богословский // Труд и быт медработников. –1925. –№ 3. –С. 7-52.

25. Борисова, И.Э. Генетические основы механизмов антибиотико–резистентности у пневмококков / И.Э. Борисова, Т.П. Лекаркина. –М., 2007. – 48 с. –Деп. в ВИНТИ 05.04.07. –№ 381–В.

26. Брико, Н.И. Бремя пневмококковых инфекций и направления совершенствования эпидемиологического надзора в России / Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. –2013. –№ 6. – С. 4–9.

27. Брико, Н.И. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций:

учебное пособие / Н.И. Брико, Е.Г. Симонова, М.П. Костинов, С.Н. Жирова, Р.С. Козлов, А.А. Муравьев. –М., 2013. –250 с.

28. Брико, Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации. Вакцины и иммунизация: тезисы докладов 5-го межд. форума по глобальной вакцинологии / Н.И. Брико. – Минск, 2001. –С. 42.

29. Васильева, О.С. Латексная аллергия как проблема профессиональной заболеваемости / О.С. Васильева, Г.А. Казакова, С.З. Батын // Пульмонология. –2006. –№ 5. –С.57-62.

30. Венгеров, Ю.Я. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, Т.Э. Мигманов, Р.Н. Быкова, В.Б. Ченцов, Г.В. Крючкова, Т.Ю.Смирнова, Т.И. Свистунова, В.А. Мясников // Лечащий врач. –2007. –№ 9. –С. 31-35.

31. Венгеров, Ю.Я. Современные принципы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами / Ю.Я. Венгеров, В.Б. Ченцов, М.В. Нагибина, Т.Ю. Смирнова, Т.Н. Молотилова, К.В. Крючкова, Д.В. Чернышов, Е.А. Михалинова, В.А. Мясников // Conilium medicum. – 2010. –№ 12. –С. 54-67.

32. Власов, В.В. Эффективность диагностических исследований: монография / В.В. Власов –М.: Медицина, 1988. –56 с.

33. Волков, И.К. Антибактериальная терапия хронических заболеваний легких у детей / И.К. Волков, С.В. Рачинский, Л.К. Катосова, И.В. Давыдова, О.В. Яковлева, О.В. Тыло // Педиатрическая фармакология. –2003. –№ 1 (1). –С.75-77.

34. Вялкова, Г.М. Социально-гигиеническое исследование заболеваемости медицинских работников и потребность в оздоровительном лечении: автореф. дис... канд, мед. наук: 14.00.30 / Вялкова Галина Михайловна. –М., 2001. –20 с.

35. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: монография / А.Н. Герасимов. –М.: МИА, 2007. –480 с.

36. Гольдштейн, А.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции / А.В. Гольдштейн // Вакцинация. –2004. –№2 (32).–С. 26-31.
37. Гудзь, П.А. Значение пневмококковых вакцин в современных условиях: анализ по данным литературы / П.А. Гудзь, К.С. Хруцкий // Вестник Новгородского государственного университета.–2015.№2(85).–С.71-75.
38. Демина, Ю.В. Научно-методические основы эпидемиологического надзора и профилактики внебольничных пневмоний в Российской Федерации: автореф. дис... докт, мед. наук: 14.02.02 / Демина Юлия Викторовна. –М., 2014. –48 с.
39. Дудинцева, Н.В. Научное обоснование мониторинга профессиональных заболеваний медицинских работников: дис... канд, мед. наук: 14.02.03 / Дудинцева Наталья Викторовна. –М., 2015. –172 с.
40. Ежлова, Е.Б. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: методические рекомендации / Е.Б. Ежлова, А.А. Мельникова, А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, В.В. Зверев, Б.Ф. Семенов, М.П. Костинов, И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, С.В. Сидоренко, Н.И. Брико В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева. –М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2011. –27с.
41. Ежлова, Е.Б. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями: методические указания 3.1.2.3047–13 / Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, В.В. Малеев, Е.И. Ефимов, Н.Ф. Бруснигина, И.С. Тартаковский, Т.Н. Биличенко, В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, А.С. Благодарова. –М., 2013. –26 с.
42. Ежлова, Е.Б. Внебольничные пневмонии: классификация, патогенез, этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика на современном этапе / Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, Е.И. Ефимов, Н.Ф. Бруснигина, В.В. Малеев, И.С. Тартаковский, Т.Н. Биличенко, В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена, О.А. Чубукова, А.С. Благодарова. –М: ЦНИИЭ, 2013. –65 с.

43. Ежлова, Е.Б. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. МУК 4.2.3115–13 / Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, Н.В. Шеенков, В.В. Малеев, Г.А. Шипулин, С.Б. Яцышина, И.С. Тартаковский, И.В. Раковская, Н.А. Зигангирова, Н.В. Каражас, Л.Г. Горина, Р.С. Козлов, С.А. Рачина, В.В. Шкарин, А.С. Благонравова, О.В. Ковалишена, М.В. Зароченцев, И.В. Новокшонова. –М., 2014. –32 с.
44. Ефман, А.М. Заболеваемость медработников г. Свердловска / А.М. Ефман // Уральский медицинский журнал. –1928. –№ 2. –С.155-158.
45. Жоголев, С.Д. Эпидемиологический анализ заболеваемости внебольничной пневмонией в войсках / С.Д. Жоголев, П.И. Огарков, П.И. Мельниченко // Военно-медицинский журнал. –2004. –№ 3 (325). –С.16-21.
46. Жоголев, С.Д. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний у военнослужащих/ С.Д. Жоголев, П.И. Огарков, К.Д. Жоголев, Ю.Г. Иванников, К.С. Шипицын, В.В. Колесников, Д.А. Жарков//Военно-медицинский журнал. -2013.- № 11(334). - С. 55-60.
47. Захарова, И.Н. Бремя пневмококковых заболеваний в России / И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова, Ю.А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. –2009. –№ 2(8). –С. 104-108.
48. Зверев, С.Я. Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и профилактики ВИЧ-инфекции в Прикамье: методические рекомендации / С.Я. Зверев, Э.С. Иванова, П.М. Лузин, К.В. Овчинников, Р.Г. Гибадулин, Д.С. Пустосмехов, А.Р. Зырянова, Л.В. Ключникова, Т.А. Варецкая, В.А. Садилова, Н.В. Шилкина, Т.Е. Исакова, А.А. Балков, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, О.С. Гилева, А.Я. Перевалов, М.Г. Меньшикова. – Пермь, 2014. –59 с.
49. Зуева, Л.П. Гепатиты В и С / Л.П. Зуева, Е.Н. Колосовская, И.Г. Техова, В.С. Высоцкий, А.Ю. Иванова, О.Е. Петрова // Эпидемиология и профилактика. Информационный бюллетень. –СПб, 2003. –34 с.
50. Зуева, Л.П. Обоснование необходимости мониторинга за

антибиотикорезистентностью микроорганизмов / Л.П. Зуева, Е.Н. Колосовская, Е.В. Соусова//Эпидемиология и вакцинопрофилактика.-2005.- №3 (22).-С.41-43.

51. Зюзя, Ю.Р. Морфологические особенности пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции / Ю.Р. Зюзя, Ю.Г. Пархоменко, В.Н. Зимина, О.А. Тишкевич // Пульмонология. – 2012. –№ 5. –С.56–61.

52. Игнатова, Г.Л. Профилактическое и терапевтическое использование пневмококковой вакцины у работающих на промышленном предприятии пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями / Г.Л. Игнатова, Н.С. Федосова, Л.А. Степанищева // Пульмонология. –2007. –№3. – С. 81-86.

53. Измеров, Н.Г. Задачи научных исследований по гигиене труда медицинских работников / Н.Г. Измеров // В книге: Труд и здоровье медицинских работников. –М., 1984. –С. 14.

54. Информационное письмо Федерального Центра Госсанэпиднадзора Минздрава РФ от 26.02.2001 № 13ФЦ–681 «О состоянии профессиональной заболеваемости у работников здравоохранения» –М.: Медицинский портал, 2001.

55. Информационно-аналитические обзоры «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации». 2002–2010 гг. –М.: Российский Центр по эпидемиологическому надзору за МИ и ГБМ, 2002–2010.

56. Козлов, М.Я. Острые отиты у детей и их осложнения: монография / М.Я. Козлов. –Л.: Медицина, 1986. – 232 с.

57. Козлов, Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее: монография / Р.С. Козлов. –Смоленск, 2005. –128 с.

58. Козлов, Р.С. Пневмококки: уроки прошлого, взгляд в будущее: монография / Р.С. Козлов –Смоленск, 2010.–128с.

59. Козлов, Р.С. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС–I и ПеГАС–II / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, К.В. Шпынев,

О.И. Кречникова, И.В. Гудков, Е.Д. Агапова, С.М. Розанова, Н.М. Фурлетова, Л.В. Гудкова, Е.Н. Гугуцидзе, Р.Р. Егорова, В.Н. Ильина, Л.К. Катосова, Ф.К. Манеров, Н.Е. Марусина, И.Г. Мултых, Г.И. Нехаева, Н.М. Нуртдинова, Е.А. Ортенберг, Ш.Х. Палютин, И.В. Смирнов, Е.В. Щетинин, С.М. Штурмина, Г.Я. Ценева, Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. –2006, №1 (8). –С.33-47.

60. Козлов, Р.С. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречникова, Н.В. Иванчина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. –№4 (12). –С. 329-341.

61. Козлов, Р.С. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации / Р.С. Козлов, А.Н. Чагарян, Л.В. Козлова, А.А. Муравьев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. –2011. –№ 4(13). –С. 177-187.

62. Козлов, Р.С. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам / Р.С. Козлов, М.В. Сухорукова, М.В. Эйдельштейн, Н.В. Иванчик, Е.Ю. Склеенова, А.В. Тимохова, А.В. Дехнич, С.В. Сидоренко, И.В. Партина, В.В. Гостев, В.А. Агеевец, Л.А. Кафтырева, С.А. Егорова, М.А. Макарова, Н.В. Васильева, Н.Н. Климко, Т.С. Богомоллова, Е.Р. Рауш, И.В. Выборнова, И.С. Тартаковский // Клинические рекомендации. –М., 2014. –154с.

63. Королева, И.С. Этиология и лабораторная диагностика гнойных бактериальных менингитов / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.Н. Лыткина, Г.Г. Чистякова, В.Л. Заикин, Н.А. Малышев, Л.Я. Соловьева, Т.Я. Липчанская // Эпидемиология и инфекционные болезни. –2005. –№ 3. –С.5-9.

64. Королева, И.С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, М.А. Королева, И.М. Закроева, Л.В. Спирихина, К.О. Миронов, Г.А. Шипулин //

Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. –2013. –№ 2. –С.15-20.

65. Косарев, В.В. Профессиональные болезни: монография / В.В. Косарев, С.А. Бабанов. – М., 2010. –368 с.

66. Косарев, В.В. Заболеваемость медицинских работников / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Санитарный врач. –2010. –№7. –С.26-30.

67. Костинов, М.П. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях / М.П. Костинов, А.А. Тарасова // Руководство для врачей. –М.:МДВ, 2009. –252 с.

68. Костинов, М.П. От профилактики к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией / М.П. Костинов. –М., 2007. –182 с.

69. Костинов, М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья / М.П. Костинов. –М.: МДВ, 2006. –176 с.

70. Костинов, М.П. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями / М.П. Костинов, В.В.Зверев. –М.:МДВ, 2009. –196 с.

71. Костюкова, Н.Н. От безвредного носительства к гнойному менингиту / Н.Н. Костюкова, В.А. Бехало // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. –2013. –№ 2. –С.46-52.

72. Кржечковская, В.В. Лекарственные средства и иммунная система. Вакцины: монография / В.В. Кржечковская. – М.: Феникс, 2006. –288 с.

73. Круглякова, Л.В. Анализ причин смерти больных внебольничными пневмониями / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина // XV Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов. –М., 2005. –С. 99.

74. Кузнецов, А.П. Физиология иммунной системы: монография / А.П. Кузнецов, А.В. Грязных, Н.В. Сажина. –Курган, 2015. –150 с.

75. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность: монография / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Медкнига; Н. Новгород: НГМА, 2003. –443 с.

76. Ляпустин, С.Б. Рационализация антибактериальной терапии при гнойных менингитах / С.Б. Ляпустин, Т.И. Карпунина // Пермский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С.53-56.
77. Лукушкина, Е.Ф. Пневмококковые инфекции как современная угроза здоровью детей раннего возраста: перспективы вакцинопрофилактики / Е.Ф. Лукушкина // Педиатрическая фармакология. – 2009. – № 4 (6). – С. 21-24.
78. Лусс, Л.В. Вторичная иммунная недостаточность и иммунокомпрометированный пациент. В чем проблемы? / Л.В. Лусс // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2007. – № 2(11). – С. 46-51.
79. Лучанинов, Э.В. Эпидемиологическая оценка заболеваемости внебольничных пневмоний молодых людей в условиях закрытого коллектива / Э.В. Лучанинов, А.М. Балябин, А.В. Мартынова // Бюллетень национального НИИ общественного здоровья. – 2005. – № 7. – С. 129.
80. Макинтош, Д.Д. Международный опыт применения 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины / Д.Д. Макинтош // Педиатрическая фармакология. – 2009. – № 2 (6). – С. 8-10.
81. Маркова, М.Е. Пневмококковые сыворотки – один из необходимых этапов создания эффективных профилактических препаратов / М.Е. Маркова, Э.Е. Романенко, А.Ю. Леонова, Е.И. Леонова, А.П. Батуро // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 2. – С.53-55.
82. Мартынова, А.В. Эпидемиологические аспекты пневмококковых инфекций и молекулярно-генетическая характеристика *Streptococcus pneumoniae*: автореф. дисс... докт. мед. наук: 14.00.30 / Мартынова Алина Викторовна. – СПб, 2008. – 37 с.
83. Мартынова, А.В. Генерализованные формы пневмококковой инфекции во Владивостоке / А.В. Мартынова, В.Б. Туркутюков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 5. – С. 15-17.
84. Мартынова, А.В. Оценка эпидемиологической значимости инвазивных форм пневмококковых инфекций / А.В. Мартынова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – №3(88). – С. 294-295.

85. Мартынова, А.В. Анализ эпидемиологических особенностей пневмококковой инфекции у больных с коморбидным фоном / А.В. Мартынова // Здоровье населения и среда обитания: ЗНиСО. –2007. –№ 3 (168). – С.15.
86. Мартынова, А.В. Оценка роли сопутствующей заболеваемости при пневмококковых инфекциях / А.В. Мартынова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. –2007. –№ 10. –С.79-83.
87. Мартынова, Г.В. Клиника, течение и исходы гнойного менингоэнцефалита пневмококковой этиологии у детей / Г.В. Мартынова, И.А. Кутищева, А.В. Карасев, Л.П. Алыева // Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария, 2011; (2). С. 27–30.
88. Матосова, С.В. Этиологическая диагностика гнойных менингитов и менингоэнцефалитов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени / С.В. Матосова, Н.В. Паркина, О.Ю. Шипулина, Д.В. Чернышов, В.Б. Ченцов, Т.Ю. Смирнова // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. –М., 2015. –С. 216.
89. Маянский, Н.А. Определение капсульных серотипов пневмококка методом мультиплексной ПЦР / Н.А. Маянский, Н.М. Алябьева, Л.К. Катосова, Т.А. Гречуха, В.Г. Пинелис, Л.С. Намазова-Баранова // Вопросы диагностики в педиатрии. –2010. –№ 6 (2). –С.6-10.
90. Маянский, Н.А., Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae* / Н.А. Маянский, Н.М. Алябьева, А.М. Иваненко, О.А. Пономаренко, Л.К. Катосова, А.В. Лазарева, Т.В. Куличенко, Л.С. Намазова-Баранова // Вопросы диагностики в педиатрии. –2013. –№ 3 (5). –С.5-13.
91. Медуницын, Н.В. Вакцинология: монография / Н.В. Медуницын. –М, 2004. – 439 с.
92. Медуницын, Н.В. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней / Н.В. Медуницын, В.И. Покровский // Учебное

пособие. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. –528 с.

93. Мельникова, А.А. Актуальные проблемы пневмококковой инфекции / А.А. Мельникова, И.С. Королева, Г.В. Белошицкий // Ремедиум 2009. – август-сентябрь. –С. 18-20.

94. Мельникова, С.В. Клинико-лабораторная оценка напряженности и длительности поствакцинального иммунитета против гепатита В у медицинского персонала многопрофильного стационара: автореф. дисс... канд. биол. наук: 14.03.10 / Мельникова Светлана Владимировна, –СПб. –2010. –26 с.

95. Мельниченко, П.И. Эпидемиология и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих на современном этапе: монография Пневмония у военнослужащих / П.И. Мельниченко // Приложение к 324 тому Военно-медицинского журнала. – М.; 2003. –С. 7-4.

96. Мешкова, Р.Я. Вакцинация ВИЧ-инфицированных взрослых против управляемых инфекций /Р.Я. Мешкова, Л.И. Беспалова // Вакцинация. –2003. –№ 6 (30). –С.19-24.

97. Миронов, К.О. Результаты исследования биоматериала от больных гнойными бактериальными менингитами из различных регионов Российской Федерации / К.О. Миронов, М.А. Королева, И.С. Королева // Сборник научных трудов. –М., 2014. –С. 129-131.

98. Миронов, К.О. Генетическая характеристика возбудителей гнойных бактериальных менингитов методом мультилокусного секвенирования-типирования / К.О. Миронов, А.Е. Платонов, О.П. Дрибноходова, М.Л. Яковенко, М.А. Королева, Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, Г.А. Шипулин // Сборник научных трудов. –М., 2014. –С. 187-189.

99. Миронов, К.О. Идентификация и серотипирование российских штаммов *Streptococcus pneumoniae* с применением методик, основанных на ПЦР / К.О. Миронов, А.Е. Платонов, Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. –2011. –№4 (13). –С.304-313.

100. Михеева, И.В. Организация иммунопрофилактики пневмококковой

инфекции у взрослых, проживающих в учреждении соцзащиты/ И.В. Михеева, И.Н. Лыткина//Здравоохранение.-2013.-№1.-С.74-82.

101. Намазова, Л.С. Конъюгированная пневмококковая вакцина для иммунизации детей: рекомендации ВОЗ / Л.С. Намазова // Педиатрическая фармакология. –2007. –№ 5(4). –С. 1-3.

102. Намазова, Л.С. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и НВ-инфекции часто болеющих детей / Л.С. Намазова, В.К. Таточенко, С.Г. Алексина, М.Г. Галицкая, З.А. Извольская, М.В. Федосеенко, Н.И. Вознесенская // Педиатрическая фармакология. –2007. –№ 1. –С. 37-81.

103. Оборина, С.В. Принципы оценки иммунной системы работников клиничко-лабораторной службы в зависимости от факторов производственной среды / С.В. Оборина, В.В. Харунжин, Л.Ф. Телешева // Вестник ЮУрГУ. – 2010. –№ 19. –С. 60-63.

104. Онищенко, Г.Г. О мерах по совершенствованию эпидемиологического надзора в части индикации возбудителей инфекционных болезней / Онищенко Г.Г., Бежлова Е.Б., Демина Ю.В., А.А. Мельникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. –2013. –№ 2. –С. 4-13.

105. Палтышев, И.П. Методика определения сроков начала и окончания сезонных подъемов / И.П. Палтышев, А.Н. Герасимов // Тезисы докладов конференции «Теоретические проблемы эпидемиологии, инфекций и иммунологии» –Нальчик, 1986. –С. 52-55.

106. Плавинский, С.Л. Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц / С.Л. Плавинский // Методические рекомендации. –М., 2009. –56 с.

107. Покровский, В.И. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины/ В.И. Покровский, Н.И. Брико // Руководство к практическим занятиям: учебное пособие –2-е издание исправленное и дополненное. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. –496 с.

108. Покровский, В.И. Вакцинопрофилактика инфекционных болезней

взрослых/В.И. Покровский, И.В. Михеева//Терапевтический архив. -2010.- № 11 (82).- С. 5-10.

109. Покровский, В.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко, В.В. Беляева, В.Г. Канестри, Л.Ю. Афолина, Т.Н. Ермак, Е.В. Буравцова, В.И. Шахгильдян, Н.В. Козырина, Р.С. Нарсия, В.Н. Зиминая, А.В. Покровская, Д.С. Конов, В.В. Конов, М.А. Голиусова, О.С. Ефремова, А.А. Попова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. –2015. –№ 6. –С. 1-120.

110. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.02.2008 № 14 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341–08».

111. Постановление Правительства РФ от 15.07.1999 № 825 «Об утверждении перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок».

112. Постановление Федеральной службы государственной статистики от 21.09.2006 № 51 «Об утверждении статистического инструментария для организации Роспотребнадзором статистического наблюдения за заболеваемостью населения инфекционными и паразитическими болезнями, профилактическими прививками, санитарным состоянием территорий, детских и подростковых летних оздоровительных учреждений, о дезинфекционной деятельности, о дозах облучения».

113. Приказ Минздрава России от 30.10.2007 № 673 «О внесении изменений и дополнений в приказ Минздрава России от № 229 от 27.06.01 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

114. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 14.03.1996 № 90 «О порядке проведения предварительных и периодических осмотров работников и

медицинских регламентах допуска к профессии».

115. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 г № 125-н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

116. Приказ Росстата от 31.12.2010 № 482 «Об утверждении статистического инструментария для организации Роспотребнадзором федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения инфекционными и паразитарными болезнями и профилактическими прививками»

117. Приказ от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методик исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

118. Приймак, А.А. Заболеваемость туберкулезом медицинских работников и меры их социальной защиты / А.А. Приймак, Л.М. Плотникова // Проблемы туберкулеза. –1992. –№ 11(12). –С. 24-25.

119. Рекомендации Консультативного комитета по иммунизации (АСИР) и Консультативного комитета по борьбе с внутрибольничными инфекциями (НСПАС) «Иммунизация медицинских работников»: США. 26 декабря 1997 г. / 46 (RR-18); 1-42.

120. Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов на тему «Бремя пневмококковых заболеваний в России» // Вопросы современной педиатрии. –2009. –№ 2. –С.104-108.

121. Резолюция заседания Общественного координационного совета по пневмококковой инфекции в России / Вопросы современной педиатрии, 2012. –№ 11 (4). –С. 68-69.

122. Российский статистический ежегодник-2006. М: ИИЦ «Статистика России», 2007. –826 с.

123. Ряпис, Л.А. Проблема пневмококковой инфекции в России / Л.А. Ряпис, Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. –2010. –№ 1.

–С. 4-8.

124. Салкина, О.А. Пневмококковая инфекция и вакцинопрофилактика / О.А.Салкина, Н.Ф. Снегова // Приложение к научно-практическому журналу ассоциации педиатров-инфекционистов «Детские инфекции». –СПб, 2011. – С. 22.

125. Салкина, О.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей групп риска / О.А. Салкина, Н.Ф. Снегова, А.Д. Черноусов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы педиатрии». –Якутия, 2011. –С. 135-136.

126. Самотова, Е.В. Серотипирование штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей на Среднем Урале, методом мультиплексной ПЦР / Е.В. Самотова, А.Е. Друй, Г.А. Цаур, Л.Г. Боронина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. –№ 5. –С. 25-30.

127. Сафина, О.Г. Состояние здоровья, психологические и деонтологические аспекты деятельности средних медицинских работников: автореф. дисс... канд. мед. наук.:14.00.33 / Сафина Ольга Геннадьевна. – СПб. –2007. –21 с.

128. Санитарно-эпидемиологические правила от 2.02.2014 СП 2.1.2.3116–13 «Профилактика внебольничных пневмоний».

129. Семенов, Б.Ф. Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья: монография / Б.Ф. Семенов, А.А. Баранов. –М., «ИнформПресс–94», 2001. – 340 с.

130. Сепиашвили, Я.Р. Особенности функций иммунной системы при оценке феномена вирус-специфического клеточного ответа у медицинских работников, контактировавших с вирусом гепатита: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.09 / Сепиашвили Ян Ревазович. –М., 2015. –24 с.

131. Сидоренко, С.В. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения

антибактериальной резистентности / С.В. Сидоренко, Т.А. Савинова, Е.Н. Ильина, М.А. Сырочкина // Антибиотики и химиотерапия. –2011. –№ 56(5–6). –С. 11-18.

132. Сидоренко, С.В. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики – эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России / С.В. Сидоренко, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, И.С. Королева, В.К. Таточенко // Вопросы современной терапии. –2010. –№1(9). –С. 54- 61.

133. Синопальников, А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей / А.И. Синопальников, Р.С. Козлов // М.:ООО "Премьер МТ", "Наш город". – 2007. – 352 с.

134. Синопальников, А.И. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей: по материалам согласительных рекомендаций Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний, 2011 г. / А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. –2012. –№ 1(14). –С. 4-16.

135. Скурихина, Ю.Е. Молекулярная генетика штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у детей с туберкулезной инфекцией/ Ю.Е. Скурихина, В.Б. Туркутюков.- LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. – 128с.

136. Смагулов, Н.К. Актуальность проблемы профессионального здоровья медицинских работников / Н.К. Смагулов, Г.Р. Хантурина, Н.Г. Кожевникова // Международный журнал экспериментального образования. –2013. –№ 11. –С.52-56.

137. Солодовникова, О.Н. Микробицидная активность нейтрофильных лейкоцитов в крови и цереброспинальной жидкости детей, больных гнойными и серозными менингитами / О.Н. Солодовникова // Детские инфекции. –2012. –№ 4. –С. 16.

138. Спирихина, Л.В. Бактериальные менингиты неменингококковой этиологии в Российской Федерации / Л.В. Спирихина, И.С. Королева, И.М. Закроева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. –

2013. –№2. –С.27-31.

139. Сисин, Е.И. Оптимизация подходов к профилактике профессионально-обусловленных гемоконтактных инфекций у медицинских работников: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.30 / Сисин Евгений Игоревич. –Пермь, 2009. –28 с.

140. Степанищева, Л.А. Анализ причин, влияющих на возникновение и развитие хронической обструктивной болезни легких у работников машиностроительного предприятия / Л.А. Степанищева, Г.Л. Игнатова // Пульмонология. –2004. –№ 5. –С. 32–35.

141. Степанищева, Л.А. Распространённость факторов риска развития бронхолёгочных заболеваний в различных социальных группах / Л.А. Степанищева, Г.Л. Игнатова, О.В. Галимова // Современные проблемы медицинской науки и практики, тезисы докладов. –Челябинск, 2006. –С. 201-202.

142. Страчунский, Л.С. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*: практические рекомендации / Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. –2000. –№ 1(2). –С. 88-98.

143. Сутырина, О.М. Социально-гигиеническое исследование заболеваемости, образа жизни и условий труда медицинских работников крупной многопрофильной больницы: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.02.03 / Сутырина Оксана Михайловна. –Н. Новгород., 2011. –25 с.

144. Сучков, С.В. Вторичные иммунодефициты и заболеваемость среди работников различных профессий / С.В. Сучков, И.А. Храпунова // Эпидемиология и инфекционные болезни. –2004. – № 3. –С.59-62.

145. Таточенко, В.К. Пневмококковая инфекция вошла в число управляемых В.К. Таточенко // Журнал микробиологии. –2010. –№ 3. –С. 102-108.

146. Таточенко, В.К. Этиотропное лечение пневмоний у детей / В.К. Таточенко, Л.К. Катосова // Антибиотики и химиотерапия. –1999. –№ 1.

–С. 1419.

147. Туркутюков, В.Б. Молекулярно генетический мониторинг резистентности микроорганизмов к антибиотикам / В.Б. Туркутюков // Тихоокеанский медицинский журнал. –2011. –№ 2. –С. 28-31.

148. Учайкин, В.Ф. Пневмококковая инфекция / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева // Руководство по клинической вакцинологии, Москва, 2006. – 592 с.

149. Хаитов, Р.М. Механизм действия и клиническое применение иммуномодуляторов / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. –2003. –№ 8. –С.43-49.

150. Харит, С.М. Пневмококковая инфекция и ее профилактика: пособие для практикующих врачей / С.М. Харит. –СПб., 2009. – 48 с.

151. Храпунова, И.А. Санитарно-эпидемиологический надзор за внутрибольничными инфекциями медицинского персонала: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.30 / Храпунова Изабелла Абрамовна. –М., 2004. –24 с.

152. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011: монография / К. Хоффман, К.Р. Юрген. –М.: Р. Валент, 2011. –736 с.

153. Хуссаин, М. Схема иммунизации для развивающихся стран / М. Хуссаин // Гнездо. –2001. –№ 11. –С. 2-4.

154. Чигищев, А.П. Клинико-иммунологическая и микробиологическая характеристика внебольничных пневмоний у взрослых автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.25 / Андрей Павлович Чигищев. –Самара, 2015. –24 с.

155. Чучалин, А.Г. Белая книга / Чучалин А.Г. // Пульмонология. –2004. – №1(14). –С. 7-34.

156. Чучалин, А.Г. Концепция развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации (2004–2008 гг.) / А.Г. Чучалин // Пульмонология. –2004. –№ 1. –С. 34-37.

157. Чучалин, А.Г. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, А.Г. Романовских, С.А. Рачина. – М., 2005. –37

с.

158. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синкопальников, Л.С. Страчунский. – М.: «Атмосфера», 2006. –25 с.

159. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синкопальников, Р.С. Козлов, С.Н. Авдеев, И.Е. Тюрин, В.А. Руднов, С.А. Рачина, О.В. Фесенко // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2015. –№ 2(17). –С. 84-126.

160. Шаповалова, Т.Г. Клиническая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих, вакцинированных пневмококковой вакциной / Т.Г. Шаповалова, И.М. Борисов, П.Е. Крайнюков, М.М. Шашина, Л.И. Лекарева // Пульмонология. –2012. –№ 2. –С. 78-81.

161. Шелудько, В.С. Теоретические основы медицинской статистики: методические рекомендации / В.С. Шелудько, М.Я. Подлужная. –Пермь, 2001. –36 с.

162. Шульгина, Н.И. Оценка длительности и напряженности поствакцинального гуморального иммунитета медицинских работников Новосибирской области, привитых против гепатита В / Н.И. Шульгина // Молодой ученый. –2010. –№ 12(2). –С. 165-170.

163. Ющук, Н.Д. Инфекционные болезни: национальное руководство / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. –М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. –1056 с.

164. Abzug, M. J. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy / M.J. Abzug, S.I. Pelton, L.Y. Song, T. Fenton, M.J. Levin, S.A. Nachman, W. Borkowsky, H.M. Rosenblatt, J.F. Marcinak, A. Dieudonne, E. J. Abrams, I. Pathak // *Pediatr. Infect. Dis. J.* –2006. –№ 25. –P. 920-929.

165. Akgun, K.M. The changing epidemiology of HIV-infected patients in the intensive

- care unit / K.M. Akgun, M. Pisani, K. Crothers // *J. Intensive Care Med.* –2011. – № 26. –P. 151-164.
166. Alfageme, I. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD / I. Alfageme, R. Vazquez, N. Reyes, J. Munoz, A. Fernandez, M. Hernandez, M. Merino, J. Perez, J. Lima // *Torax.* –2006. –Vol. 61. –P. 189-195.
167. Ahmed, F. Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial / F. Ahmed, M. C. Steinhoff, M.C. Rodriguez–Barradas, R.G. Hamilton, D.M. Musher, K. E. Nelson // *J. Infect. Dis.* –1996. –№ 173. –P. 83-90.
168. Anto, J.M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease/ J.M. Anto, P. Vermeire, J. Vestbo, J. Sunyer // *Eur. Respir. J.* –2001. –№ 17. –P. 982-984.
169. Anthonisen, N.R. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren, E.S. Hershfield, G.K. Harding, N.A. Nelson // *Ann. Intern. Med.* –1987. –№ 106. –P.196-204.
170. Austrian, R. Pneumococcal bacteremia with a special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia / R. Austrian, J. Gold // *Ann. Intern. Med.* –1964. –№ 60. –P. 759-776.
171. Begemann, M. Pneumococcal vaccine failure in an HIV-in-fected patient with fatal pneumococcal sepsis and HCV–related cirrhosis / M. Begemann, M. Policar // *Mt. Sinai J. Med.* –2001. –№ 68. –P. 396-399.
172. Black, S. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children: northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group / S. Black , H. Shinefield, B. Fireman, E. Lewis, P. Ray , J.R. Hansen, L. Elvin, K.M. Ensor, J. Hackell, G. Siber, F. Malinoski, D. Madore, I. Chang, R. Kohberger, W. Watson, R. Austrian, K. Edwards // *Pediatr. Infect. Dis J.* –2000. –Vol.19. –№ 3. –P. 187-195.

173. Black, R.E. Global, regional and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis / R.E. Black, S. Cousens, H.L. Johnson, J.E. Lawn, I. Rudan, D.G. Bassani, P. Jha, H. Campbell, C.F. Walker, R. Cibulskis, T. Eisele, L. Liu, C. Mathers // *Lancet*. –2010. –Vol. 375. –P. 1969-1987.
174. Bliss, S.J. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease / S.J. Bliss, K.L. O'Brien, E.N. Janoff, M.F. Cotton, P. Musoke, H. Coovadia, O.S. Levine // *Lancet Infect. Dis.* – 2008. –№ 8. –P. 67-80.
175. Bottomley, M.J. Future challenges in the elimination of bacterial meningitis / M.J. Bottomley, D. Serruto, M.A.P. Safadi, K.P. Klugman // *Vaccine*. –2012. – Vol. 30, №2. –B78-B86.
176. Brichacek, B. Increased plasma human immunodeficiency virus type I burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine / B. Brichacek, S. Swindells, E.N. Janoff, S. Pirruccello, M. Stevenson // *J. Infect.* –1996. –№ 174. –P. 1191-1199.
177. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. AM Geretti and on behalf of the BHIVA Immunization Writing Committee. –*HIV Med.* –2008. –Vol. 9, № 10. –P. 795-848.
178. Broulette J. The incidence rate and economic burden of community-acquired pneumonia in a working-age population / Broulette J., Yu H, Pyenson B., Iwasaki K., Sato R. // *Am. Health Drug Benefits*. –2013. –Sep; 6(8). – P.494-503.
179. Butler, J.C. Classical and Class Analysis Evaluation of Sputum Polymerase Chain Reaction and Urine Antigen Testig for Diagnosis of Pneumococcal Pneumoniae in Adults / J.C. Butler, S.C. Bosshardt, M. Phelan, S.M. Moroney, M.L. Tondella, M.M. Farley, A. Schuchat, B.S. Fields // *J. Infect. Dis.* –2003. –№ 187. –P.1416-1423.
180. Burel, E. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples / E. Burel, P. Dufour, V. Gauduchon, S. Jarraud, J. Etienne // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2001.

–№ 20. –P.840-841.

181. Casado-Flores, J. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine / J. Casado-Flores, C. Rodrigo, J. Aristegui // *Pediatr. Inf. Dis. J.* –2008. –Vol. 27. –P. 1020-1022.

182. Couch, R.B. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection/ R.B. Couch // *Clin. Infct.* –1999.–№ 28.–P. 548–551.

183. Cohen, A.L. Prevention of invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults in the era of childhood pneumococcal immunization / A.L. Cohen, L.H. Hairison, M.M. Farley, A.L. Reingold, J. Hadler, W. Schaffner, R. Lynfield, A.R. Thomas, M. Campsmith, J. Li, A. Schuchat, M.R. Moore // *AIDS.* –2010. –Vol. 24, № 14. –P. 2253-2262.

184. Crothers, K. HI. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era / K. HI. Crothers, J.L. Goulet, M.B. Goetz, S.T. Brown // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* –2011. –№ 183. –P. 388.

185. Dagan, R. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance / R. Dagan, K. P. Klugman // *Lancet.* –2008. –№ 8. –P. 785-796.

186. De Carvalho Gomes, H. Use of seven-valents pneumococcal vaccine (PCV 7) in Europe, 2001-2007 / Gomes H De Carvalho, M. Muskat, D.L. Monnet, J. Giesecke, P.L. Lopalco // *Euro Surveill.* – 2009. –Vol. 14, № 12. –P. 1-6.

187. Deloria-Knoll, M. Effect of zinc and vitamin A supplementation on antibody responses to a pneumococcal conjugate vaccine in HIV-positive infection drug users: a randomized trial / M. Deloria-Knoll, M. Steinhoff, R.D. Semba, K. Nelson, D. Vlahov, C.L. Meinert // *Vaccine.* –2006. –№ 24. –P. 1670-1679.

188. Dempsey, C.L. Nursing home-acquired pneumonia: Benchmarking treatment and outcomes in 10 hospitals in the United States / C.L. Dempsey, A.C. Shillington, D.P. Nicolau // *Pharm. Ther.* –1999. –№ 24. –P. 390-396.

189. Dery, M. Changing epidemiology of bacterial meningitis / M. Dery, R. Hasbun // *Curr. Infect. Dis. Rep.* –2007. –№ 9. –P. 301-307.

190. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease in United States, 1998. –2003. –MMWR 2005. –Vol. 54. –P. 893-897.
191. Diederens, B. Performance of CHROMagar MRSA medium for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / B. Diederens, I. van Duijn, A. Van Belkum, P. Willemsse, P. Van Keulen, J. Kluytmans // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. –№ 43. –P. 1925-1927.
192. Dominguez, J. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples / J. Dominguez, N. Gali, S. Blanco, P. Pedrosa, C. Prat, L. Matas, V. Ausina // *Chest.* 2001. –№ 119. – P. 243–249.
193. Dubous, F. Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern France / F. Dubous // *Arch. Dis. Child.* –2007. –Vol. 92. –P. 1009-1012.
194. Dworkin, M. S. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus–infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination / M.S. Dworkin, J.W. Ward, D.L. Hanson, J.L. Jones, J.E. Kaplan // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. –№ 32. –P.794-800.
195. Eagan, R. Lung fluid immunoglobulin from HIV–infected subjects has impaired opsonic function against pneumococci / R. Eagan, H.L. Twigg, N. French, J. Musaya, R.B. Day, E.E. Zijlstra, H. Tolmie, D. Wyler, M.E. Molyneux, S.B. Gordon // *Clin. Infect. Dis.* –2007. –№ 44. –P. 1632-1638.
196. Eller, J. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function / J. Eller, A. Ede, T. Schaberg, M.S. Niederman, H. Mauch, H. Lode // *Chest.* – 1998. –№ 113. –P. 1542-1548.
197. Farina, C. Urinary detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen for diagnosis of pneumonia / C. Farina, M. Arosio, F. Vailati, F. Moioli, A. Goglio // *New Microbiol.* –2002. –№ 25. –P. 259–263.
198. Falco, V. Serological response to pneumococcal vaccination in HAART-treated HIV-infected patients: one year follow-up study / V. Falco, Q. Jordano,

M.J. Cruz, O. Len, E. Ribera, M. Campins, M. Crespo, I. Ocana, M.J. Rodrigo, A. Pahissa // *Vaccin.* –2006. –№24. –P. 2567-2574.

199. Farley, J.J. Invasive pneumococcal disease among infected and uninfected children of mothers with human immunodeficiency virus infection / J.J. Farley, J.C. King, P. Nair; S.E. Hines, R.L. Tressler, P.E. Vink // *J. Pediatr.* –1994. –Vol. 124. –P. 853-858.

200. Fedson, D.S., Musher D.M., Eskola J. Pneumococcal vaccine. *Vaccines*. 3rd ed. Plotkin S.A., Orenstein W.A., editors. Philadelphia-W.B. Saunders, 1999. – P. 553-607.

201. Feikin, D.R. Mortality from invasive pneumococcal in the era of antibiotic resistance, 1995-1997 / D.R. Feikin, A. Schulchat, M. Kolczak // *Am. J. Public Health*, –2000. –№ 90. –P. 223-229.

202. Feldman C. Review: current and new generation pneumococcal vaccines / C. Feldman, R. Anderson // *J. Infect.* –2014. –Vol.69(4). –P. 309-325.

203. Feldman, C. Recent advances in our understanding of *Streptococcus pneumoniae* infection / C. Feldman, R. Anderson // *F1000-Prime Rep.* –2014. – № 6:82. –P. 1-10.

204. Fischer, L. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases – a longitudinal study / L. Fischer, P.F. Gerstel, A. Poncet, Claire–Anne Siegrist, E. Laffitte, C. Gabay, J.D. Seebach, C. Ribi // *Arthritis Research Therapy.* –2015. –№ 17. –P. 151-62.

205. French, N. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial / N. Frenc., J. Nakiyingi, L.M. Carpenter, E. Lugada, C. Watera, K. Moi Moore, M. Antvelink D., D. Mulder, E.N. Janoff, J. Whitworth, C.F. Gilks // *Lancet.* – 2000. – № 355. –P. 2106-2111.

206. French, N. Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults / N. French, S.B. Gordon, T.A. Mwalukomo // *N. Engl. J. Med.* – 2010. –№ 362. –P. 812-822.

207. Geretti, A.M. BHTVA Immunization Writing Committee. BHTV guidelines for

immunization of HIV–infected adults / A.M. Geretti, G. Brook, C. Cameron // *HIV Med.* –2008. –№ 9. –P. 795-848.

208. Grau, I. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy / I. Grau, R. Pallares, F. Tubau, M.H. Schulze, F. Llopis, D. Podzamczar, J. Linares, F. Gudiol // *Arch. Intern. Med.* –2005. –Vol.165. –P. 1533-1540.

209. Grijalva, C.G. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time–series analysis / C.G. Grijalva, J.P. Nuorti, P.G. Arbogast, S.W. Martin, K.M. Edwards, M.R. Griffin // *Lancet.* –2007. –Vol. 369, № 9568. –P. 1179-1186.

210. Gutierrez, F. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community–acquired pneumonia in Spain / F. Gutierrez, J.C. Rodriguez, A. Ayelo, B. Soldán, L. Cebrián, C. Mirete, G. Royo, A.M. Hidalgo // *Clin. Infect. Dis.* –2003. –№ 36. –P. 286-292.

211. Gutierrez, R.M.A. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011 / R.M.A. Gutierrez, G.M.A. Ordobas, L. Garcia–Comas, J.C. Sanz Moreno, D.E. Cordoba // *Euro Surveill.* –2014. –№ 19(40). –P. 1-14.

212. Hall-Stoodley, L. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media / L. Hall-Stoodley, F.Z. Hu, A. Gieseke, L. Nistico, D. Nguyen, J. Hayes, M. Forbes, D.P. Greenberg, B. Dice, A. Burrows, P.A. Wackym, P. Stoodley, J.C. Post, G.D. Ehrlich, J.E. Kerschner // *JAMA.* –2006. –Vol. 296. – P.202-211.

213. Heloma, A. The attitudes of occupational health personnel to smoking at work / A. Heloma, K. Reijula, J. Tikkanen, E. Nykyri // *Am. J. Ind. Med.* –1998. – Vol. 34, №1. –P. 73-78.

214. Herold A. H. Effect of undocumented and excluded vaccinations on measles immunity in a university population / A.H. Herold, R.G. Roetzheim, D.L. Young,

- M.J. Anderson, R.C.Blair, B. Mockler // J. Fla. Med. Assoc. – 1993. –№ 80. –P. 173-177.
215. Holmberg, H. Determination of antibodies to pneumococcal C polysaccharide in patients with community-acquired pneumonia / H. Holmberg, A. Krook, A. Sjorgen // J. Clin. Microbiology. –1985. –№ 22. –P. 808-814.
216. Hsu, H.E. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis / H.E. Hsu, K.A. Shutt, M.R. Murr, B.W. Beall, N.M. Bennett, A.S. Craig // NEJM . –2009. –Vol. 360, № 3. –P. 244-256.
217. Huss, A. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: meta-analysis / A. Huss, P. Scott, A.E. Stucr, C. Trotter, M. Egger // CMFJ. –2009. –Vol. 180. –P. 48-58.
218. Inoue, M. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1-5 (1999-2004) / M. Inoue, D.J. Farrell, K. Kaneko, K. Akizawa, S. Fujita, M. Kaku // Microb. Drug. Resist. –2008. –№ 14. –P. 109-117.
219. Ishii, T. Questionnaire on the attitude of the physicians in educating the elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease about smoking cessation / T. Ishii, S. Teramoto, A. Miyashita // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. – 2002. –Vol. 39, №3. –P. 308- 313.
220. Ishiwada, N. The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003-2005) / N. Ishiwada, T. Kurosaki, I. Terashima, Y. Kohno // Journal of Infection. –2008. –Vol. 359. –P. 254-258.
221. Jordano, Q. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy / Q. Jordano, V. Falco, B. Almirante, A.M. Planes, O. Valle, E. Ribera, O. Len, C. Pigrau, A. Pahissa // Clin. Infect. Dis. –2004. –№ 38. –P. 1623-1628.
222. Jenkins, S.G. Trends in anti-microbial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4 / S.G. Jenkins, S.D. Brown, D.J. Farrell // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2008. –№ 11. –P. 7-11.

223. Jacksona, L.A. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older / L.A. Jacksona, A. Gurtmanb, M. Cleeff, R.W. Frenck, J. Treanor, K.U. Jansen, D.A. Scott, E.A. Emini, W.C. Gruber, B. Schmoele –Thoma // *Vaccine*. –2013. –№ 13. –P. 3594-3602.
224. Kajjalanan, T. Invasive infectious diseases caused by *Neisseria meningitidis*, *Hemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* among children in St. Petersburg / T. Kajjalanan, S.M. Kharit, A.S. Kvetnaya, K. Sirkiä, E. Herva, O.V. Parkov, H. Nohynek // *Clin. Microbiol. Infect.* –2008. –Vol. 14. –P. 507- 510.
225. Kaplan, S.L. Three-year multicentre surveillance of systemic pneumococcal infections in children / S.L. Kaplan, E.O. Mason, W.J. Barson, E.R. Wald, M. Ardit, T.Q. Tan, G.E. Schutze, J.S. Bradley, L.B. Givner, K.S. Kim, R. Yogev // *Pediatric*. –1998. –№102. –P. 538-544.
226. Kaplan, J.E. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the NIH, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America / J.E. Kaplan, C. Benson, K.H. Holmes, J.T. Brooks, A. Pau, H. Masur // *MMWR Recomm Rep*. –2009. –№ 58. –P. 201-207.
227. Kauffmann, F. Proposal for a change in the nomenclature of *Diplococcus pneumoniae* and a comparison of the Danish and American type designations / F. Kauffmann, E. Lund, B.E. Eddy // *Int. Bull. Bacteriol. Nomen. Taxon.* –1960. – Vol. 10. –P. 31-40.
228. Klugman, K. P. HIV and pneumococcal disease / K.P. Klugman, S.A. Madhi, C. Feldman // *Curr. Opin. Infect. Dis.* –2007. –№ 20. –P. 11-15.
229. Klugman, K.P. Novel approaches to the identification of *Streptococcus pneumoniae* as the cause of community-acquired pneumonia / K.P. Klugman, S.A. Madhi, W.C. Albrich // *Clin. Infect. Dis.* –2008. –Vol.47, №3. –P. 202-206.
230. Klugman, K.P. Resurgence of the Multiresistant *Pneumococcus* in the United

States: A Commentary / K.P. Klugman, L. McGee // *Pediatric Infectious Disease J.* –2007. –Vol.26, № 6. –P. 473-474.

231. Koetsu, A. Smoking behavior and related lifestyle variables among physicians in Fukuoka, Japan: a cross sectional study / A. Koetsu, T. Fukushima, M. Moriyama, T. Shigematsu // *J. Epidemiol.* –2002. –Vol. 12, № 3. –P. 199- 207.

232. Kroger, A. T. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / A.T. Kroger, W.L. Atkinson, E.K. Marcuse, L.K. Pickering // *MMWR Recomm. Rep.* – 2006. –№ 55. –P. 1-48.

233. Kroon, F.P. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes / F.P. Kroon, J.T. van Dissel, J.C. de Jong, R. van Furth // *AIDS.* – 1994. –Vol.8, №4. –P. 469.

234. Kyaw, M.Y. Whitney C.G. The influence of chronic illness on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults / M.Y. Kyaw, C.T. Rose, A.M. Try, J.A. Singleton, Z. Moore, E.R. Zell, C.G. Whitney // *J. Infect.* –2005. –Vol. 192, №3. –P. 377-386.

235. Kourtis, A.P. Hospitalizations for Invasive Pneumococcal Disease Among HIV-1-Infected Adolescents and Adults in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy and the Conjugate Pneumococcal Vaccine / A.P. Kourtis, S. Ellington, P. Bansil, D. J. Jamieson, S.F. Posner // *J. AIDS.* –2010. – Vol. 55, №1. –P. 128-131.

236. Lesprit, P. Immunological efficacy of a prime–boost pneumococcal vaccination in HIV– infected adults / P. Lesprit, G. Pedrono, J.M. Molina, C. Goujard, P.M. Girard, N. Sarrazin, C. Katlama, P. Yeni, P. Morineau, J.F. Delfraissy, G. Chene, Y. Levy // *AIDS.* –2007. –№ 21. –P. 2425-2434.

237. Lim, W.S. British Thoracic Society guidelines for the management of community–acquired pneumonia in adults–update 2009 / W.S. Lim, S.V. Baudouin, R.S. George, A.T. Hill, C. Jamieson, I.L. Jeune, J.T. Macfarlane, R.C. Read, H.J. Roberts, M.L. Levy, M. Wani // *Thorax.* – 2009.

–Vol. 64. (Suppl III). –P. 1-55.

238. Lindenburg, C. E, No evidence that vaccination with a polysaccharide pneumococcal vaccine protects drug users against all-cause pneumonia / C.E. Lindenburg, M.W. Langendam, B.H Benthem, F. Miedema, R.A. Coutinho // AIDS. –2001. –№ 15. –P. 1315-1317.

239. Madeddu, G. Bacterial community acquired pneumonia in HIV-infected inpatients in the highly active antiretroviral therapy era / G. Madeddu, E.M. Porqueddu, F. Cambossu, F. Saba, A.G. Fois, P. Pirina, M.S. Mura // Epub. 2008. –№ 36. –P. 231-236.

240. Madhi, S.A. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of *Streptococcus pneumoniae* in South African children / S.A. Madhi, K. Petersen, A. Madhi, A. Wasas, K.P. Klugman // *Pediatr. Infect. Dis. J.* –2000. –№ 19. –P. 1141-1147.

241. Madhi, S.A. Long-term immunogenicity and efficacy of a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine in human immunodeficient virus infected and non-infected children in the absence of a booster dose of vaccine / S.A. Madhi, P. Adrian, L. Kuwanda, W. Jassat, S. Jones, T. Little, A. Soininen, C. Cutland, K.P. Klugman // *Vaccine*, –2007. –№ 25. –P. 2451-2457.

242. MacLeod, C.M. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polisaccharides / C.M. MacLeod, M.R Krauss, M. Heidelberg, W.G. Bernhard // *J. Exp. Med.* –1945. –№ 82. –P. 445-465.

243. Mandell, L.A. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society / L.A. Mandell, T.J. Marrie, R.F. Grossman, W.Ch. Anthony, R.H. Hyland // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. –№ 31. –P. 383-421.

244. Mandell, L.A. Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults / L.A. Mandell, J.G. Bartlett, S.F. Dowell, T.M. File, D.M. Musher, C. Whitney // *Guidelines for CAP in Adults CID.* –2003. –№ 37. – P. 1405-1433.

245. Mandell, L.M. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults / L.M. Mandell, R.G. Wunderink, A. Anzueto, J.G. Bartlett, G.D. Campbell, N.C. Dean, S.F. Dowe, T. M. File, D.M. Musher, M.S. Niederman, A. Torres, C.G. Whitney // *Clin. Infect. Dis.* –2007. –Vol. 44, № 2. –P. 27-72.
246. Mascart-Lemone, F. Differential effect of human immunodeficiency virus infection on the Ig A and Ig G antibody responses to pneumococcal vaccine / F. Mascart-Lemone, M. Gerard, M. Libin, A. Crusiaux, P. Franchioly, A. Lambrechts, M. Goldman, N. Clumeck // *J. Infect. Dis.* –1995. –Vol.172. –P. 1253-1260.
247. Masur, H. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America / H. Masur, J.E. Kaplan, K.K. Holmes // *Ann. Intern. Med.* –2002. –№ 137. –P. 435-478.
248. May, T. Clustering of exemptions' as a collective action threat to herd immunity / May T., Silverman R.D. // *Vaccine.* –2003. –№ 21. –P. 1048-1051.
249. McIntosh, E.D.G. Burden of paediatric invasive pneumococcal disease in Europe, 2005 / E.D.G. McIntosh, B. Fritzell, M.A. Fletcher // *Epidemiology and Infection.* –2007. –Vol. 135, № 4. –P. 644-656.
250. Melegaro, A. The current burden of pneumococcal disease in England and Wales / A. Melegaro, W.J. Edmunds, R. Pebody, E. Miller, R. George // *J. Infect.* – 2006. –Vol. 52, №1. –P. 37-48.
251. Merlino, J. New chromogenic identification and detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* / J. Merlino, M. Leroi, R. Bradbury, D. Veal, C. Harbour // *J. Clin. Microbiol.* –2000. –№ 38. –P. 2378-2380.
252. Metlay, J. P. Testing strategies in the initial management of patient with community-acquired pneumonia / J.P. Metlay, M.J. Fine // *Ann. Intern. Med.* – 2003. –№ 138. –P.109-118.
253. McNally, L.M. Lack of association between the nasopharyngeal carriage of

Streptococcus pneumoniae and *Staphylococcus aureus* in HIV-1-infected South African children / L.M. McNally, P.M. Jeena, K. Gajee, A.W. Sturm, A.M. Tomkins, H.M. Coovadia, D. Goldblatt // *J. Infect. Dis.* –2006. –№ 3. –P. 385-390.

254. Mucher, D.M. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide / D.M. Mucher, M. Luchi, D.A. Watson // *J. Infect. Dis.* –1990. –№ 161. –P. 728-735.

255. Mucher, D.M. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination / D.M. Mucher, J.E. Goover, J.M. Rowland, D.A. Watson, J. Struewing, R.E. Baughn, M.A. Mufson // *Clin. Infect. Dis.* –1993. –№ 17. –P. 67-73.

256. Musher, D.M. *Streptococcus pneumoniae*: At the Threshold of the 21st Century. *Streptococcus pneumoniae*: molecular biology & mechanisms of disease. Tomasz A., editor / D.M. Musher, R.F. Breiman, A. Tomasz // Larchmont: Mary Ann. Liebert. Inc. –2000. –P. 485-491.

257. NCCLS. 2000. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard, 7th ed. NCCLS document M2–A7. NCCLS, Wayne, Pa.

258. Nachman, S. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection / S. Nachman, S. Kim, J. King, E.J. Abrams, D. Margolis, A. Petru, W. Shearer, E. Smith, J. Moye, S. Blanchard, E. Hawkins, P. Bouquin, P. Vink, M. Benson, S. Estep, F. Malinoski // *Pediatrics.* –2003. –№ 112. –P. 66-73.

259. O'Brien, K.L. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimate / K.L. O'Brien, L.J. Walsfson, J.P. Watt, E. Henkle, M. Deloria-Knoll, N. McCall, E. Lee, K. Mulholland, O.S. Levine, T. Cherian // *Lancet.* –2009. –Vol. 374. –P. 893-902.

260. Pavia, M. Efficacy of Pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis / M. Pavia, A. Bianco, C.A. Nobile, P.

- Marinelli, I.F. Angelillo // *Pediatrics*. –2009. –Vol. 123, № 6. –P. 1103-1110.
261. Pedersen, R. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review / Pedersen R, Lohse N, Ostergaard L, Sogaard O. // *HIV Med*. –2011. –№ 12. –P. 323-333.
262. Perez-Trallero, E. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children and older adults in the north of Spain before and after the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine / E. Perez-Trallero, J.M. Marimon, M. Ercibengoa, D. Vicente, E.G. Pérez-Yarza // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. –2009. –Vol. 28. –P. 731-738.
263. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine—United States, 1997-2006 / *MMWR*. –2009. –Vol. 58, №1. – P. 1-4.
264. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper / *Weekly Epidemiol. Rec*. –2007. –Vol.82. –P. 93-104.
265. Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012/ *Weekly Epidemiol. Rec*. –2012. –Vol.87 (14). – P. 129-144.
266. Porter B.D. Capsular Serotyping of *Streptococcus pneumoniae* by latex agglutination / B.D. Porter, B.D. Ortika, C. Satzke // *J. Vis. Exp*. –2014. –№ 91. – P. 1-14.
267. Penaranda, M. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study / M. Penaranda, V. Falco, A. Payeras, Q. Jordano, A. Curran, A. Pareja, G. Samperiz, D. Dalmau, E. Ribera, M. Riera // *Clin. Infect. Dis*. –2007. –№ 45. –P. 82-87.
268. Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine / *MMWR Recommendation Report*, 2010. –59 (RR-11): P. –18.
269. Puthanakit, T. Japanese encephalitis vaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy / T. Puthanakit, L. Aurpibul, S. Yoksan, T. Sirisanthana, V. Sirisanthana // *Vaccine*. –2007. –№ 25.

–P. 8257-8261.

270. Reinert, R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae* / R.R. Reinert // *Clin. Microbiology and Infection*. –2009. –Vol.15, №3. –P. 7-11.

271. Reinert, RR. Pneumococcal conjugate vaccines – a European perspective / R.R. Reinert // *Int J. Med. Microbiol*. –2004. –Vol. 294, № 5. –P. 277-294.

272. Reichler, M.R. Spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio / M.R. Reichler, A.A. Allphin, R.F. Breiman, J.R. Schreiber, J.E. Ernold, L.K. McDougal // *J. Infect. Dis*. –1992. –№ 166. –P. 1346-1353.

273. Richter, S.S. Pneumococcal serotypes before and after introduction of conjugate vaccines, United States, 1999–2011(1.) / S.S. Richter, K.P. Heilmann, C.L. Dohrn, F. Riahi, D.J. Diekema, G.V. Doern // *Emerg. Infect. Dis*. –2013. –№ 19. –P.1074-1083.

274. Rivas, P. Immunizations in HIV–infected adults / P. Rivas, M.D. Herrero, S. Puente, G. Ramirez-Olivencia, V. Soriano // *AIDS Rev*. –2007. –№ 9. –P. 173-187.

275. Rivera-Matos, J.R. A multicenter hospital surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae*, Puerto Rico, 2001 / J.R. Rivera-Matos, E. Rios–Olivares // *P.R. Health Sci. J*. –2005. –Vol. 24, № 3. –P. 185-189.

276. Robinson, K.A. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era / K.A. Robinson, W. Baughman, G. Rothrock // *J. Am. Med. Assoc*. –2001. –Vol. 285. –P. 1729-1735.

277. Roche, N. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease / N. Roche, G. Huchon // *Rev. Prat*. –2004. –Vol. 54, № 13. –P. 1408-1413.

278. Rodriguez – Barradas, M.C. IgG antibody to pneumococcal capsular polysaccharide in human immunodeficiency virus–infected subjects: persistence of antibody in responders, revaccination in nonresponders, and relationship of immunoglobulin allotype to response / M.C. Rodriguez- Barradas, J.E. Groover,

C.E. Lacke, D.W. Gump, C.J. Lahart, J.P. Pandey, D.M. Musher // *J. Infect. Dis.* – 1996. –Vol. 173. –P. 1347-1353.

279. Rosenberg, A.L. The importance of bacterial sepsis in intensive care unit patients with acquired immunodeficiency syndrome: Implications for future care in the age of increasing antiretroviral resistance / A.L. Rosenberg, M.G. Seneff, L. Atiyeh, R. Wagner, L. Bojanowski, J.E. Zimmerman // *Crit. Care. Med.* –2001. – № 29. –P. 548-556.

280. Ruckinger, S. Reduction in the invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent PCV in Germany / S. Ruckinger, M. van der Linden, R. Reinert et al. // *Vaccines*, 2009. –V.27. –P. 4136-4141.

281. Rubin, L.G. Pneumococcal vaccine/ L.G. Rubin // *Pediatric. Clinic. of North. America.* –2000. –Vol. 47, № 2. –P. 269-285.

282. Salisbury D, Ramsay M, Noakes K. Immunization Against Infectious Disease (The Green Book). London, Department of Health, Scottish Executive, Welsh Assembly Government, Department of Health, Social Services and Public Safety, 2006 / D. Salisbury, M. Ramsay, K. Noakes. –Crown Copyrihgt, 2006. – 458 p.

283. Seneff, M.G. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / M.G. Seneff, D.P. Wagner, R.P. Wagner, J.E. Zimmerman, W.A. Knaus // *JAMA.* –1995. –Vol. 274. –P. 1852-1857.

284. Sinclair, A. Systematicreview and metaanalysis of a urinebased pneumococcal antigen test for diagnosis of communityacquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* / A. Sinclair, X. Xie, M. Teltscher, N. Dendukuri // *J. Clin. Microbiol.* –2013. –Vol.51, № 7. –P. 2303-2310.

285. Sigurdardottir, B. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview/ B. Sigurdardottir, O.M. Bjornsson, K.E. Jonsdottir, H. Erlendsdottir, S. Gudmundsson // *Arch. Intern. Med.* –1997. –Vol. 157. –P. 425-429.

286. Shirin, H. Evaluation of a new immunochromatographic test for

- Helicobacter pylori* IgG antibodies in elderly symptomatic patients [see comments] / H. Shirin, R. Bruck, G. Kenet, Z. Krepel, Y. Wardi, S. Reif, L. Zaidel, D. Geva, Y. Avni, Z. Halpern // *J. Gastroenterol.* –1999. –Vol.34. –P. 7-10.
287. Schaiman, O. Sind die spezifisch präcipitablen Substanzen der 3 Pneumokokkentypen Haptene / O. Schaiman, W. Casper // *Ztschr.a Hyg. u Infektiobskr.* –1927. –Vol. 108. –P. 220-257.
288. Schaid, M.A. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques / M.A. Schaid, H.L. Johnson, B.A. Nonyane, M. Deloria-Knoll, K.L. O'Brien // *PLoS One.* –2013. –№ 8(4). –P. 1-13.
289. Schuchat, A. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team / A. Schuchat, K. Robinson, J.D. Wenger, L.H. Harrison, M. Farley, A.L. Reingold // *N. Engl. J. Med.* –1997. –Vol. 337. –P. 970-976.
290. Sinclair, A. Systematicreview and metaanalysis of a urinebased pneumococcal antigen test for diagnosis of communityacquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. / A. Sinclair, X. Xie, M. Teltscher, N. Dendukuri // *J. Clin. Microbiol.* –2013. –Vol. 51 (7). –P. 2303-2310. DOI: 10.1128/JCM.00137-13.
291. Slavin, R.G. Occupational allergies. In: Fireman P., Slavin R.G., eds. *Atlas of Allergies*. 2nd edn. Mosby-Wolfe, Barcelona, Spain, 1999. –P. 109-119.
292. Song, YJ. Clinical Implications of Pneumococcal Serotypes: Invasive Disease Potential, Clinical Presentations, and Antibiotic Resistance / Y.J. Song, M.H. Nahm, M.A. Moseley, J. Korean // *Med Sci.* –2013. –Vol. 28. –P. 4-15.
293. STIKO. Empfehlungen der Ständigen hnpfkommission (STIKO) am Robert Koch – Institut, Stand Juli 2010 / *Epidemiologisches Bulletin.* –2010. –№ 30. –P. 279-298.
294. Tatochenko, V. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the national immunization program / V. Tatochenko, S. Sidorenko, L. Namazova-Baranova, N. Mayanskiy, T. Kulichenko, A. Baranov, Yu. Lobzin, S. Kharit, R. Kozlov, I. Andreeva // *Expert review of vaccine.* –2014. –Vol.2, №

13. –P. 257-264.
295. Takaki, M. High incidence of community–acquired pneumonia among rapidly aging population in Japan: a prospective hospital-based surveillance / M. Takaki, T. Nakama, M. Ishida, H. Morimoto, Y. Nagasaki, R. Shiramizu, N. Hamashige, M. Chikamori, L. Yoshida, K. Ariyoshi, M. Suzuki, K. Morimoto // *Jpn J. Infect Dis.* –2014. –№ 67(4). –P. 269-275.
296. Tomljenovic, L. Aluminum Vaccine Adjuvants: Are they Safe / L. Tomljenovic, C.A. Shaw // *Current. Medicinal. Chemistry.* –2011. –Vol.18. –P. 2630-2637.
297. Thigpen, V.C. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007 / V.C. Thigpen, C.G. Whitney, N.E. Messonnier, E.R. Zell, R. Lynfield, J.L. Hadler, L.H. Harrison, M.M. Farley, A. Reingold, N.M. Bennett // *N. Engl. J. Med.* –2011. –Vol. 36, № 21. –P. 2016-2025.
298. Trotter, C.L. A surveillance network for meningococcal disease in Europe / C.L. Trotter, M. Chandra, R. Cano, A. Larrauri, M.E. Ramsay, C. Brehony, K.A. Jolley, C.J. Martin // *FEMS Microbiology Reviews.* –2007. –Vol. 31, № 1. –P. 27-37.
299. Tsai, C. J. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States / C. J. Tsai, M. R. Griffin, P. Nuorti, C. G. Grijalva // *Clin. Infect. Dis.* –2008. –Vol. 46. –P. 1644-1672.
300. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / –*MMWR* , 2012. –Vol.61, № 40. –P. 816-819.
301. Van Damm P., Tormaus G. European risk model. Proc. Internat. Congress on Hepatitis B as an Occupational Hazard. –Vienn, 1993.
302. Van der Mee-Marquet, N. The bloodstream infections study group of the Relais d'Hygiène du Centre (2004) Epidemiology and typing of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bloodstream infections / N. Van der Mee–Marquet,

A.S. Domelier, N. Girard, R. Quentin // *J. Clin. Microbiol.* –2004. –Vol. 42. –P. 5650-5656.

303. Veras, M.A. Effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine among HIV-infected persons in Brazil: a case control study / M.A. Veras, W.T. Enanoria, A. Castilho, A. L. Reingold // *BMC Infect. Dis.* –2007. –№7. –P. 119.

304. Vestrehim, D.F. Effectiveness of 2+1 schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway / D.F. Vestrheim, Q. Lovoll, I.S. Aaberge, D.A. Caugant, E.A. Hoiby, H. Bakke, M.R. Bergsaker // *Vaccine.* –2008. –Vol. 26. –P. 3277-3288.

305. Vishniakova, L.A. Etiology of the epidemic outbreak of community-acquired pneumonia in children in St. Petersburg / L.A. Vishniakova, M.A. Nikitina, S.I. Petrova, S.P. Vydumkina, A.V. Papaian // *Zh. Microbial. Epidemiol. Immunobiol.* – 2004. –Vol.5. –P. 7-12.

306. Wallace, J.M. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection / J.M. Wallace, A.V. Rao, J. Glassroth, N.I. Hansen, M.J. Rosen, C. Arakaki, P.A. Kvale, L.B. Reichman, P.C. Hopewell // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. –Vol. 148. –P. 1523-1529.

307. Weichselbaum, A. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results / A. Weichselbaum // *Clin. Infect. Dis.* –1996. –ol. 23. –P. 40-46.

308. Welte, T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network *Semin Respir* / T. Welte, T. Kohnlein // *Crit. Care. Med.* –2009. –Vol.30, № 2. –P. 127-135.

309. Wennig, R. Development and evaluation of immunochromatographic rapid tests for screening of cannabinoids, cocaine, and opiates in urine / M.R. Moeller, J.M. Haguenoer et al. // *J. Anal. Toxicol.* –1998. –Vol.22. – P. 148-155.

310. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig, J. Garau, G. Huchon, M. Ieven, A. Ortqvist, T. Schaberg, A. Torres, G. van der Heijden, R. Read, T.J.M. Verheij //

European Respiratory Journal. –2005. –№ 26. –P. 1138-1180.

311. World Health Organisation. Weekly Epidemiological Record 2007, –Vol. 82. –P. 93-104. Weblink, see notes.

312. Wright, A. Observation on prophylactic inoculation against pneumococcal infection, and on the results which have been achieved by it / A.E. Wright, W.P. Morgan, M.B. Cantab, L. Colebrook, M.B. Lond, R.W. Dodgson, M.D. Lond // *Lancet*. –1914. –Vol.1. –P. 87-95.

313. WHO position paper on pneumococcal vaccines. Weekly epidemiological record. –2012. –Vol. 14. –P. 129-144.

314. Whitney, C.J. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein – polysaccharide conjugate vaccine / C.J. Whitney, M.M. Farlej, J. Halder, L.H. Harrison, N.M. Bennett, R. Lynfield // *N. Engl. J. Med.* – 2003. –Vol. 348, № 18. –P. 1737-1746.

315. Yin, Z. Invasive pneumococcal disease among HIV–positive individuals, 2000-2009 / Z. Yin, B.D. Rice, P. Waight, E. Miller, R. George, A.E. Brown, R.D. Smith, M. Slack, V.C. Delpech // *AIDS (London, England)*. – 2012. – Vol. 26. –P. 87-94.

316. Zalacain, R. Streptococcus pneumoniae antigen in urine: diagnostic usefulness and impact on outcome of bacteraemic pneumococcal pneumonia in a large series of adult patients / R. Zalacain, A. Capelastegui, L.A. Ruiz, A. Bilbao, A. Gomez, A. Uranga, P.P. España // *Respirology*. –2014. –№19 (6). –P. 936-943.