

Николенко Вера Валентиновна

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

14.02.02 – эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
Фельдблюм Ирина Викторовна

доктор медицинских наук, профессор
Воробьева Наталья Николаевна

Официальные оппоненты:

Туркутюков Вячеслав Борисович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии и военной эпидемиологии

Жоголев Сергей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, профессор кафедры общей и военной эпидемиологии

Ковалишена Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, исполняющий обязанности заведующей кафедрой эпидемиологии

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Защита состоится «___» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.fcrisk.ru ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), с авторефератом на сайтах www.fcrisk.ru и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Землянова Марина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Снижение заболеваемости и смертности от инфекции, обусловленной *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*, пневмококк), является одной из важных задач, стоящих перед здравоохранением в современных условиях (Брико Н.И., 2015; Баранов А.А., 2013; WHO 2012). 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 (Ющук Н.Д., 2009; Broulette J. 2013). По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость инвазивными формами инфекции, вызванной *S. pneumoniae* (пневмококковой инфекции), ежегодно варьирует от 10 до 23,2 случаев на 100 000 населения, причем умирает от этой нозологии 1,6 млн. человек, в том числе от 0,7 до 1 млн. детей первых пяти лет жизни (WHO 2012). В Российской Федерации экономический ущерб от пневмококковой инфекции ежегодно составляет не менее 30 646 млрд. рублей (Козлов Р.С., 2011).

Степень разработанности темы исследования. Существующая система эпидемиологического надзора за ПИ не предусматривает мониторинг заболеваемости в отдельных возрастных и профессиональных группах (Демина Ю.В., 2014; Ежлова Е.Б., 2011), что не позволяет обеспечить качественную эпидемиологическую диагностику с определением групп и факторов риска. Регламентируемые нормативными документами группы риска по заболеваемости и смертности требуют уточнения. Согласно данным литературы, к группам риска по заболеваемости ПИ относят детей первых пяти лет жизни, недоношенных детей, 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 (Ежлова Е.Б., 2011; Takaki M., 2014). В последние годы у ВИЧ-позитивных лиц отмечено значительное увеличение заболеваемости этой инфекцией (Брико Н.И., 2013; Барлетт Д., 2010). Так, если в популяции в целом показатель заболеваемости ПИ составляет 8,8 на 100000, то у ВИЧ-инфицированных пациентов - 442,9 на 100000, что превышает заболеваемость среди населения в 55 раз (Bliss S.j., 2008). Однако до настоящего времени отсутствуют исследования о распространенности носительства пневмококка у этих лиц, недостаточно 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 у них 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.) (Косарев В.В., 2010). В связи с этим заболеваемость различными инфекциями у медицинских работников превышает аналогичный показатель среди взрослого населения более чем в 7 раз (Храпунова И.А., 2004). 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 (Ковалишена О.В., 2017; Мельникова С.В., 2010; Вялкова Г.М., 2001). Однако, до настоящего времени не существует исследований 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 (Чучалин А.Г., 2015; Туркутюков В.Б., 2012; Сидоренко С.В., 2010; Мартынова А.В., 2008). «Золотым стандартом» микробиологической диагностики является выделение пневмококка из различных биологических субстратов организма: спинномозговой жидкости, крови, мокроты, жидкости из полости среднего уха, слизи с задней стенки носоглотки (Ежлова Е.Б., 2014; Венгеров Ю.Я., 2007; Страчунский Л.С., 2000), однако с помощью бактериологического исследования у 30–50 % больных обнаружить *S. pneumoniae* не удается (Чучалин, А.Г., 2015). Низкая скорость и чувствительность получения результатов при проведении микробиологического метода привели к разработкам новых диагностических способов, включая полимеразную цепную реакцию и иммунохроматографический метод для выявления антигена пневмококка в СМЖ и моче (Sinclair A., 2013). 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 снижения заболеваемости и смертности от ПИ, является вакцинопрофилактика (World Health Report 2000). Однако, у медицинских работников она не регламентирована, а сведения по

вакцинопрофилактике ВИЧ-инфицированных пациентов как группы риска по ПИ в работах зарубежных авторов весьма противоречивы (Abzug M.J., 2006; Falco V., 2006; Eagan R., 2007; Madhi, S.A. 2007). В отечественной литературе результаты таких исследований отсутствуют. Кроме того, по мнению экспертов, выбор пневмококковой вакцины должен быть обусловлен видами серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих среди местных целевых групп населения (Жоголев С.Д., 2016; Брико Н.И., 2013; Баранов А.А., 2013; Гольдштейн А.В., 2004; Feldman С., 2014), однако 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 иммунокомпromетированных 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-позитивных пациентов и медицинских работников на основе изучения клинико-эпидемиологических проявлений заболеваемости 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-позитивных пациентов и медицинских работников.
3. Выявить серотипы *S. pneumoniae*, циркулирующие на территории Пермского края, а также серотипы, обусловившие пневмококковые пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов, определить их антибиотикорезистентность.
4. Охарактеризовать клинические симптомокомплексы основных нозологических форм пневмококковой инфекции – пневмоний и гнойных менингитов у ВИЧ-позитивных 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, оценить его эффективность при верификации заболевания у ВИЧ-положительных 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

- Установлены высокие уровни заболеваемости пневмококковыми пневмониями и носительства *S. pneumoniae* у ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников, представлена характеристика внутригодовой динамики бактерионосительства.

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

- Определены серотипы *S. pneumoniae*, циркулирующие среди ВИЧ-положительных пациентов и вызывающие развитие пневмоний.

- Установлено, что доля антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae*, обусловивших развитие пневмококковых пневмоний у ВИЧ-положительных 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 отсутствии критического снижения CD4⁺-Т-лимфоцитов крови, выявлены особенности течения пневмококковой пневмонии у медицинских работников и увеличение количества антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* в данных группах в динамике наблюдения.

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

- Оценена 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-позитивных пациентов и медицинских работников как групп риска по инфекции, вызванной *S. pneumoniae*.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые знания об уровнях инфицированности и заболеваемости пневмониями, обусловленными *S. pneumoniae*, тяжести клинического течения, числе осложнений, а также о доле антибиотикорезистентных штаммов пневмококка среди ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников, позволившие отнести данные контингенты к группам риска по ПИ.

Выявленные клинические особенности развития ПИ у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников: тяжелое течение, двустороннее поражение легких, нестабильность гемодинамики, развитие ранней дыхательной недостаточности и менингоэнцефалитов, а также осложнений (сепсис, отек легких, отек мозга), приводящих к летальным исходам, позволят врачам практического здравоохранения своевременно осуществлять диагностику и адекватную терапию пациентов данных групп риска.

Внедрение в работу клиничко-бактериологических лабораторий иммунохроматографического экспресс-теста, позволит увеличить долю 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 изучения продолжительности поствакцинального противопневмококкового иммунитета являются основанием для уточнения тактики иммунизации против инфекции, вызванной *S. pneumoniae*. У ВИЧ-позитивных пациентов вакцинацию следует проводить в 3 и 4А стадиях заболевания, ревакцинация требует индивидуального подхода, с учетом показателей CD₄⁺-Т-лимфоцитов. Вакцинацию медицинских работников, как группы риска по ПИ, можно проводить во всех возрастных категориях, лица старше 50 лет требуют проведения ревакцинирующей прививки через 5 лет.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (номер государственной регистрации темы 115030310051), в рамках государственного заказа «Научные основы обеспечения и эпидемиологические механизмы профилактики различных инфекционных заболеваний» (на 2012-2014 гг.) (№ госрегистрации 01.2.00709668).

Методология и методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач использовалась общенаучная методология, основанная на комплексном системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего научного исследования применен комплексный подход, включающий

эпидемиологические, иммунологические, клинико-лабораторные, серологические, молекулярно-биологические и статистические методы.

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 устойчивостью 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.

Степень достоверности и апробация работы Достоверность полученных результатов определяется большим объемом наблюдений и адекватными методами исследования. Результаты базируются на открытых проверяемых данных и соответствуют поставленным

задачам. Для обработки результатов исследования использованы встроенный пакет анализа MS Excel, статистическая программа «Statistica-6».

Материалы диссертации изложены и обсуждены на: XIX национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2009); научно-практических конференциях «Актуальные вопросы инфекционных болезней» (Пермь, 2009, 2010, 2012); научных сессиях ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера (2009, 2010, 2014); заседаниях 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).

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-позитивных пациентов» предназначены для врачей - интернов, клинических ординаторов, 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);

- 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 последипломого медицинского образования (Москва, 2015).

- 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, 2016).

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 (акты внедрения от 05.09.2016, 14.09.2016, 20.09.2016, 04.10.2016).

В работу Пермской краевой клинической инфекционной больницы (ГБУЗ ПК «ПККИБ») внедрен иммунохроматографический метод лабораторной диагностики пневмококковых пневмоний, способствующий увеличению доли этиологически верифицированных внебольничных пневмоний (акт внедрения № 142 от 14.03.2017).

Результаты исследования внедрены в работу Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека при разработке главным государственным санитарным врачом по Пермскому краю Постановления № 7 «О дополнительных мерах по профилактике внебольничных пневмоний на территории Пермского края» от 14 апреля 2017 года (акт внедрения №14/7500 от 17.05.2017).

Личный вклад автора и благодарности. Автором лично в полном объеме выполнены все этапы диссертационного исследования: планирование, организация, систематизация и сбор первичных данных, статистическая обработка результатов исследования и их анализ. Проведены исследования по изучению проявлений эпидемического процесса пневмококковой инфекции в крупном промышленном центре Западного Урала. Изучена заболеваемость ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников бактериальными пневмониями, определена распространенность носительства *S. pneumoniae* среди различных групп населения, внутригодовая динамика бактерионосительства пневмококка, а также отобран и проанализирован биоматериал для определения серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих на

изучаемой территории. Изучена характеристика клинических симптомокомплексов основных нозологических форм пневмококковой инфекции – пневмоний и гнойных менингитов у ВИЧ-позитивных пациентов в отсутствии критического снижения CD4- T- лимфоцитов крови, а также особенности клинического течения пневмококковой пневмонии у медицинских работников. Проведены исследования по оценке реактогенности, иммуногенности и профилактической эффективности полисахаридной поливалентной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников; продолжительности поствакцинального иммунитета, сформулированы и обоснованы рекомендации по вакцинации данных групп риска.

Часть исследований проведена совместно с ассистентом кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного последиplomного образования Пермского государственного медицинского университета С.О. Голодновой.

Автор выражает глубокую благодарность научным консультантам профессору Фельдблом Ирине Викторовне и профессору Воробьевой Наталье Николаевне, заведующей клинико-диагностической лаборатории Пермского клинического центра ФМБА России доктору медицинских наук Захаровой Ю.А., заведующему лабораторией 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., профессору кафедры микробиологии и вирусологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Карпуниной Т.И., главному врачу ГКУЗ «Пермский краевой центр СПИД» Хафизову К.М., зав. эпидотделом Ивановой Э.С., всем сотрудникам ГБУЗ ПК «ПККИБ» и клинико-бактериологической лаборатории за оказанную помощь в исследованиях и предоставленную возможность для выполнения работы.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 44 печатные работы, в том числе – 17 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 4 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 262 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический список содержит 163 отечественных и 153 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 54 таблицами, 49 рисунками и 3 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражены актуальность темы исследования, степень ее разработанности, сформулированы цель, задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, внедрение их в практику, отражен личный вклад автора, публикации, структура и объем диссертации.

В первой главе «Инфекция, обусловленная *Streptococcus pneumoniae*: клиника, диагностика и профилактика» (обзор литературы) проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по проблемам эпидемиологии и профилактики ПИ. Особое внимание уделено вопросам клиники и эпидемиологии ПИ у ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников, необходимости совершенствования диагностики и специфической профилактики данной инфекции в этих группах риска.

Вторая глава «Материалы и методы» посвящена детальному описанию использованных в исследовании методов и материалов. Работа выполнена на базе кафедр эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Исследование носило комплексный, многолетний характер и включало эпидемиологические (описательно–оценочные, аналитические, экспериментальные), клинико-лабораторные, серологические, бактериологические, молекулярно-биологические и статистические методы исследования.

Анализ многолетней динамики возрастной структуры заболеваемости пневмониями проведен по данным официальной статистики Пермстата с использованием отчетных форм №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» и №14 «Сведения о деятельности стационара» за 2003 – 2015 гг. на территории г. Перми.

Анализ многолетней динамики смертности от пневмоний проведен по данным отчетной формы № С-51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за 2003 – 2015 гг.

Эпидемиологический анализ заболеваемости внебольничными пневмониями с оценкой внутригодовой динамики, возрастной и этиологической структуры проведен по данным официальной статистики Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю (отчетные формы № 1 и № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») за 2011 – 2015 гг.

Заболеваемость бактериальными пневмониями у ВИЧ-положительных пациентов изучена по данным ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД» за 2010 – 2015 гг., у медицинских работников – по данным Региональной информационно-аналитической персонафицированной медицинской системы «ПроМед» (РИАМС «ПроМед») за

2010 – 2015 гг. Распространенность пневмококковых пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов (n=628) и у медицинских работников (n=3012), установлена в ходе экспертной оценки историй болезни этих лиц, госпитализированных в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» (ГБУЗ ПК «ПККИБ») в 2010 – 2015 гг., (сплошной скрининг) с последующей экстраполяцией результатов на популяции указанных групп (Бутакова М.М., 2010).

Распространенность носительства *S. pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников была изучена в сравнении с когортой доноров, как популяции, характеризующей население в целом, и курсантами Пермского военного института внутренних войск МВД России, которые согласно данным литературы, рассматриваются как группа риска по носительству *S. pneumoniae*. Внутригодичная динамика носительства *S. pneumoniae* оценивалась путем ежемесячного (в течение календарного года) выборочного бактериологического исследования назофарингеального содержимого одних и тех же контингентов, указанных выше (n=1662).

Серотиповой пейзаж *S. pneumoniae*, циркулирующих среди населения г. Перми (n = 38), а также серотиповой пейзаж *S. pneumoniae* от ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов (n = 74) определяли путем типирования изолятов, выделенных из мокроты, СМЖ и крови методом ПЦР, предложенным Paietal и модифицированным С.В. Сидоренко, на базе лаборатории отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГУ «НИИ Детских инфекций» ФМБА России (г. Санкт-Петербург). 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).

Этиологическая структура бактериальных пневмоний изучена по результатам специально организованного сплошного скринингового бактериологического обследования ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников, госпитализированных в ГБУЗ ПК «ПККИБ» и ГБУЗ ПК «Краевая клиническая больница», с диагнозом внебольничной пневмонии в 2010 – 2013 гг. (n =2273) и в 2004 – 2015 гг. (n=1451) соответственно. Этиологию менингитов у ВИЧ-позитивных лиц изучали по результатам специально организованного сплошного скринингового клинико-лабораторного обследования пациентов с поражением центральной нервной системы, госпитализированных в ГБУЗ ПК «ПККИБ» в 2005 – 2015 гг. (n=1349).

Определение клинических особенностей течения пневмококковой пневмонии у ВИЧ – позитивных пациентов проведено в сравнительном описательно-оценочном исследовании на основании результатов обследования пациентов, госпитализированных в ГБУЗ ПК «ПККИБ» с диагнозом пневмония, вызванная *S. pneumoniae* (n=142). Группу наблюдения составил 71 ВИЧ-

позитивный пациент с 4А стадией заболевания, количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов крови 500 [460; 530], группу сравнения – 71 человек без ВИЧ-инфекции. Группы были сопоставимы по диагнозу, полу, возрасту, дню обращения за медицинской помощью. Изучение клинических особенностей течения пневмококкового менингита у ВИЧ-позитивных пациентов проведено в сравнительном описательно-оценочном исследовании по результатам обследования пациентов, госпитализированных в ГБУЗ ПК «ПККИБ» с диагнозом менингит, вызванный *S. pneumoniae* (n=66). Группу наблюдения составили 33 ВИЧ-позитивных пациента с 4А стадией заболевания, количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов крови 510 [480; 550], группу сравнения – 33 человека без ВИЧ-инфекции. Группы были сопоставимы по диагнозу, полу, возрасту.

Выявление клинических особенностей течения пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* у работников здравоохранения, проведено в сравнительном описательно-оценочном эпидемиологическом исследовании (n=102). Группу наблюдения составили 51 пациент – служащие здравоохранения, группу сравнения – 51 пациент, не связанный с медицинской деятельностью. Обе группы больных были госпитализированы в ГБУЗ ПК «ПККИБ», сопоставимы по дням обращения за медицинской помощью, диагнозу, полу, возрасту, наличию или отсутствию образования, сопутствующей патологии.

Антибиотикорезистентность пневмококков, выделенных от ВИЧ-позитивных лиц и медицинских работников была изучена в динамике путем сравнительной оценки штаммов возбудителя, выделенных из мокроты пациентов с пневмониями в 2005 – 2007 гг. и в 2011 – 2012 гг. Первую группу наблюдения (n=75) составили ВИЧ-позитивные пациенты, у которых в 2005 – 2007 гг. выделено 36 штаммов возбудителя, в 2011 – 2012 гг. – 39. Вторую группу наблюдения (n=81) составили медицинские работники (37 и 44 штамма соответственно). Группами сравнения явились ВИЧ-негативные пациенты (n=36 и n=39 соответственно) и лица, профессионально не связанные с органами здравоохранения (n=37 и n=44 соответственно). Всего исследовано 312 штаммов в соответствии с рекомендациями МУК 4.12.1890-04 и «Определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2014 - 01) для установления категории чувствительности микроорганизмов, согласно международной европейской системе EUCAST.

Диагностическая значимость иммунохроматографического теста при верификации пневмококковых пневмоний изучена в два этапа. На первом этапе исследования проведена оценка специфичности и чувствительности данного метода в сравнении с «золотым стандартом» – бактериологическим методом исследования с использованием четырехпольной таблицы (Покровский В.И., Брико Н.И., 2013) при неинвазивных пневмониях. Затем тест апробирован на базе ГБУЗ ПК «ПККИБ» для этиологической расшифровки неинвазивных пневмоний у ВИЧ-позитивных (n = 196), ВИЧ-негативных (n = 340) пациентов и медицинских работников (n = 97), госпитализированных в инфекционный стационар. На втором этапе

исследования проведена оценка специфичности и чувствительности данного метода в сравнении с молекулярно-биологическим и бактериологическим методами исследования.

Безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность поливалентной полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников изучена в экспериментальном эпидемиологическом контролируемом исследовании, в котором приняли участие 526 добровольцев. Группы наблюдения составили 100 привитых ВИЧ-положительных пациентов и 110 медицинских работников. Группы сравнения - 100 ВИЧ-положительных пациентов и 110 медицинских работников, не привитых против пневмококковой инфекции, а также 86 привитых лиц, не связанных с медицинской деятельностью. Группы были однородны по возрасту и состоянию здоровья.

Реактогенность вакцины оценивали по наличию и степени выраженности поствакцинальных реакций (как общих, так и местных) и поствакцинальных осложнений. Наблюдение за привитыми лицами осуществлял врач - терапевт в течение 30 минут после введения вакцины, в дальнейшем в течение 28 дней пациенты вели дневники самонаблюдения.

Безопасность вакцины определяли на основании сравнительной оценки результатов общеклинических и биохимических исследований крови, общего анализа мочи, исследования в сыворотке крови величины IgE, а у ВИЧ-положительных пациентов дополнительно при сравнении уровня CD4⁺T-лимфоцитов, количества РНК ВИЧ (вирусной нагрузки) до иммунизации и спустя 28 дней после введения вакцины.

Иммуногенность вакцины оценивали путем определения в сыворотке крови Ig G антител (Ig G - 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 у ВИЧ-положительных пациентов в последующие 6, 12, 18, и 24 месяца после введения вакцины, а у медицинских работников через 4 и 5 лет. Исследования выполнены на базе лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН (г. Москва).

Оценка профилактической эффективности вакцины проведена в эпидемиологическом аналитическом проспективном когортном исследовании на основе определения числа случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) (синуситы, бронхиты и др.) в группе привитых и не привитых ВИЧ-положительных лиц за 36 месяцев, у медицинских работников за 12 месяцев.

Статистическая обработка выполнена с использованием встроенного пакета анализа MS Excel, статистической программы «Statistica-6» и авторского (В.С. Шелудько, 2001) пакета прикладных электронных таблиц "Stat2000".

Для описания количественных признаков использовали значения среднего (M) и ошибки репрезентативности (m) при нормальном распределении, а также медианы (Me) и квартилей

[Q_1 , Q_3] – при несоответствии данных нормальному распределению. Для описания качественных признаков использовали абсолютные значения встречаемости, показатели частоты (на 100, 1 000, 10 000 и т.п.) и распределения (%) с ошибкой (m). Для групп $n < 30$, а также при вычислении выборочных процентных показателей, равных 0, применяли поправку Ван дер Вардена. Для выбора методов статистической обработки изучали характер распределения признаков, для оценки различия дисперсий признаков применяли критерий Фишера F . Оценка статистической достоверности различий (p) средних (M) и процентов (%) проводили с помощью двухвыборочного t -критерия (гомоскедастического при равенстве дисперсий, гетероскедастического – при не равенстве) и непараметрических критериев: Манна-Уитни и Хи-квадрата. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Зависимость количественных признаков оценивалась с помощью коэффициента корреляции (r), качественных – с помощью коэффициента сопряженности (информативности) Пирсона (K_i), зависимости считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

В третьей главе «Характеристика проявлений эпидемического процесса пневмококковой инфекции в крупном промышленном центре Западного Урала» представлены интенсивность, динамика и структура заболеваемости пневмониями. Установлена высокая 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. составил $373,2 \pm 27,7$ на 100 000 населения и достоверно не отличался от такового по РФ, среднемноголетний показатель заболеваемости бактериальными пневмониями – $368,7 \pm 27,6$ на 100 000 населения. Распределение заболеваемости ВП по месяцам было неравномерным, сезонный подъем заболеваемости согласно среднемноголетним данным, начинался в октябре и продолжался до апреля. Коэффициент сезонности – 71,6 %, индекс сезонности - 2,5, продолжительность сезонного подъема – 7 месяцев. Внутригодовая динамика заболеваемости ВП коррелировала с таковой при гриппе и ОРВИ, коэффициент корреляции – $r = 0,860$, $p < 0,001$.

Среднемноголетний показатель смертности от пневмоний составил $33,0 \pm 1,3$ на 100 000 населения. В отличие от заболеваемости 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.

Показатель заболеваемости бактериальными пневмониями у ВИЧ-положительных пациентов составил $1407,2 \pm 55,6$ на 100 000, что в 3,8 раза превышает показатель заболеваемости среди населения в целом ($p < 0,05$) (рис. 1), а показатель заболеваемости

пневмококковыми пневмониями - $667,3 \pm 45,3$ на 100 000 ВИЧ-позитивных лиц ($p < 0,05$).

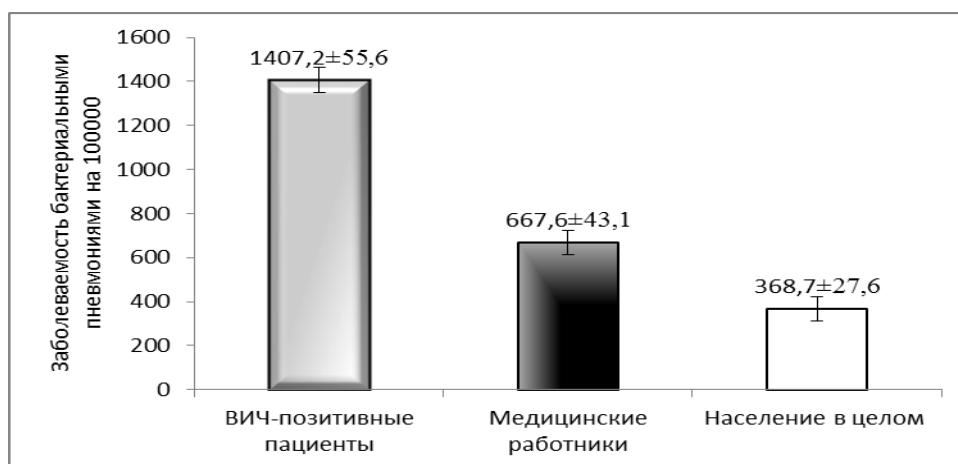


Рисунок 1 – Заболеваемость бактериальными пневмониями ВИЧ-позитивных пациентов, медицинских работников и населения в целом в крупном промышленном центре с 2010 по 2015 гг.

Оценка заболеваемости пневмониями у медицинских служащих выявила, что показатель заболеваемости среди них ($667,6 \pm 43,1$ на 100 000 работников здравоохранения) превышает аналогичный показатель среди совокупного населения в 1,8 раза ($p < 0,05$) (рис. 1).

Расчетный показатель заболеваемости пневмококковыми пневмониями у медицинских работников составил $589,2 \pm 10,6$ на 100 000, что согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей о доминирующей роли *S. pneumoniae* в развитии пневмоний (Чучалин А.Г., 2015; Брико Н.И., 2013).

Уровень носительства *Streptococcus pneumoniae* и его внутригодовая динамика в различных группах взрослого населения. Уровень носительства *S. pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов составил $20,0 \pm 3,5$ %, у работников здравоохранения - $21,4 \pm 3,4$ %, что в 2,5 раза ($t = 2,892$; $p = 0,004$) и 2,6 раза ($t = 3,258$; $p = 0,001$) соответственно, превосходит уровень носительства у доноров ($8,0 \pm 2,2$ %), характеризующий популяцию в целом и достоверно не отличается от уровня в такой нормированной группе риска по ПИ, как курсанты внутренних войск МВД и призывники ($16,0 \pm 5,1$ %).

При изучении внутригодовой динамики бактерионосительства *S. pneumoniae* в различных группах взрослого населения (доноры, курсанты внутренних войск МВД, ВИЧ-позитивные пациенты, медицинские работники) установлена осенне - весенняя сезонность (уровень носительства превышающий среднемесячный среднегодовой показатель, регистрировался с сентября по март), коэффициент сезонности – 90,9 %, индекс сезонности – 10,0 (табл. 1).

Таблица 1 - Распространенность носительства *S. pneumoniae* среди различных групп взрослого населения по месяцам года (% ± m)

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

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, 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 и составляли – 96,4 % и 27, соответственно. Уровень среднемесячного среднегодового показателя в данном коллективе превышал таковой у доноров в 2,4 раза ($p < 0,001$).

В группе ВИЧ-положительных 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 – в 2,3 раза ($p < 0,001$), а сезонный подъем носительства пневмококков начинался на месяц раньше. Этот факт связан с особенностями патогенеза формирования носительства у данной категории лиц, обусловленного наличием иммунодефицита и дегенеративными процессами в слизистых оболочках носоглотки (атрофия слизистой, снижение мукоцилиарного клиренса).

У медицинских работников отделений интенсивной терапии, инфекционных, терапевтических и ЛОР-отделений, превышение среднемесячного среднегодового уровня носительства зарегистрировано с ноября по март. 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 ($p < 0,001$), увеличиваясь несколько позже (в ноябре) и достигая максимума в декабре, что обусловлено увеличением в медицинских организациях в этот период больных с внебольничными пневмониями и внутрибольничным инфицированием работников здравоохранения.

Установлена умеренная связь ($r = 0,697$, $p = 0,015$) между уровнем носительства *S. pneumoniae* и заболеваемостью внебольничными пневмониями в группе медицинских работников. У ВИЧ-положительных пациентов отмечалась сильная взаимообусловленность данных процессов ($r = 0,895$, $p < 0,001$). Значимость носительства *S. pneumoniae* в формировании заболеваемости пневмониями среди всех лиц, обследованных нами, 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-положительных пациентов и медицинских работников.

Таким образом, ВИЧ-положительные пациенты и медицинские работники являются группой риска по уровню заболеваемости и распространенности носительства *S. pneumoniae*.

Характеристика серотипов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди населения крупного промышленного центра и у ВИЧ-инфицированных пациентов в довакцинальный период. На территории г. Перми в 2011 – 2013 гг. (довакцинальный период)

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.

У ВИЧ-положительных пациентов пейзаж пневмококков, обусловивших развитие пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, и их осложнений, был несколько разнообразнее, чем в группе ВИЧ-негативных больных: 13 серотипов против 10 (рис. 2).



Рисунок 2 - Серотипы/группы *S. pneumoniae*, выделенные у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов при внебольничных пневмониях (% ± m)

При этом в группе ВИЧ-положительных пациентов доминировали 19A ($t = 2,594$, $p = 0,011$) и 23F ($t = 2,401$, $p = 0,019$) серотипы, которые, как указывают отечественные и зарубежные исследователи, обладают наибольшей устойчивостью к антибактериальным препаратам (Брико Н.И, 2013; Yin, Z., 2012).

Четвертая глава «Клиническая характеристика инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae* у ВИЧ-положительных пациентов».

При анализе этиологической структуры бактериальных пневмоний нетуберкулезной этиологии у ВИЧ-положительных пациентов выявлены лидирующие позиции *S. pneumoniae* ($47,3 \pm 2,4$ %).

Как показали проведенные исследования, при патологии дыхательной системы, вызванной *S. pneumoniae*, у ВИЧ-положительных 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. Характерны двустороннее поражение легочной ткани ($35,2 \pm 5,7$ %), ранняя дыхательная недостаточность ($25,3 \pm 5,2$ %), плевриты ($26,7 \pm 5,2$ %). 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 ± 3,0 %, гнойного менингоэнцефалита – у 8,4 ± 3,2 %, отека мозга – у 5,6 ± 2,7 %. Летальные исходы зарегистрированы в 19,7 ± 4,7 % случаев.

В группе ВИЧ-негативных пациентов односторонняя пневмония регистрировалась в 1,3 раза чаще – у 80,3 ± 4,7 % больных ($t = 2,812$; $p = 0,006$), двустороннее поражение легких выявлялось в 1,7 раза реже – у 19,7 ± 4,7 % ($t = 2,101$; $p = 0,037$). Плевральный выпот был диагностирован лишь у 5,6 ± 2,7 % ($t = 3,566$; $p = 0,001$), дыхательная недостаточность, проявляющаяся снижением $SaO_2 < 92$ %, наблюдалась у 4,2 ± 2,3 % ($t = 2,727$; $p = 0,007$). Реже зафиксированы осложнения: сепсис – у 2,8 ± 2,0 % ($t = 2,161$; $p = 0,008$) и отек легких – у 1,4 ± 1,3 % ($t = 2,161$; $p = 0,009$) больных. Летальный исход наблюдался - у 1,4 ± 1,3 % ($t = 3,178$; $p = 0,001$).

При анализе этиологической структуры бактериальных гнойных менингитов у ВИЧ-позитивных пациентов значимую долю – 32,6 ± 3,5 % имел *S. pneumoniae*, уступая лишь *S. aureus* (45,1 ± 3,7 %).

Пневмококковые менингиты у ВИЧ-позитивных пациентов, в группе наблюдения характеризовались нестабильностью гемодинамики (57,5 ± 8,6 %), прогрессирующим нарушением сознания (42,4 ± 8,6 %), развитием менингоэнцефалитов (96,9 ± 3,0 %). Патологический процесс неуклонно прогрессировал и более чем у трети больных (39,3 ± 8,5 %) быстро приводит к летальным исходам. У ВИЧ-негативных пациентов, в сравнении с предыдущей группой, нестабильность гемодинамики выявлялась лишь у 27,2 ± 7,7 % обследованных ($t = 2,144$; $p = 0,034$), нарушение сознания зарегистрировано – у 15,1 ± 6,2 % ($t = 2,265$; $p = 0,025$), развитие менингоэнцефалита – у 81,8 ± 6,7 % ($t = 2,051$; $p = 0,044$). Показатель летальности в группе ВИЧ-негативных пациентов составил 6,0 ± 4,1 % ($t = 3,522$; $p = 0,001$).

Следует отметить, что указанную нами патологию со стороны нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов можно наблюдать и в общей популяции населения (Белошицкий Г.В, 2013 Богомолов, Б.П., 2007), однако частота ее возникновения и показатели летальности у иммунокомпрометированной группы значительно выше ($p < 0,05$). Одним из факторов риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов ПИ, как показали наши исследования, является поздняя (на 5 – 6 день заболевания) обращаемость за медицинской помощью и госпитализация ВИЧ-позитивных лиц – в 75,9 ± 2,9 % случаев, ВИЧ-негативных – в 35,7 ± 5,1 % ($t = 6,732$, $p = 0,000$).

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 ($p = 0,001$). Установлено, что общий уровень встречаемости устойчивых и умеренно устойчивых пневмококков у ВИЧ-позитивных

пациентов также достоверно превысил таковой в группе ВИЧ-негативных лиц: 14 против 4 ($35,9 \pm 7,7$ % и $10,3 \pm 4,8$ % соответственно) ($p = 0,007$).

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения выявленной тенденции и указывают на необходимость вакцинации пациентов с ВИЧ-инфекцией как одного из факторов сдерживания роста резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам у данных лиц.

Таким образом, у ВИЧ-позитивных пациентов клиническое течение инвазивных и неинвазивных форм инфекции, вызванных *S. pneumoniae*, характеризуется значительной тяжестью даже при отсутствии критического снижения CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови. Кроме того, наблюдается увеличение числа антибиотикорезистентных штаммов, циркулирующих у данной категории лиц.

Пятая глава «Клиническая характеристика патологии дыхательного тракта, вызванной *Streptococcus pneumoniae* у медицинских работников».

При анализе этиологической структуры поражения дыхательной системы показано, что *S. pneumoniae* занимает ведущие позиции – при пневмониях его доля составила $43,5 \pm 4,1$ %.

При изучении особенностей клинических проявлений пневмококковых пневмоний в группе медицинских служащих установлено тяжелое течение инфекции со снижением $SaO_2 < 92$ % в $13,7 \pm 4,8$ % случаев. Одностороннее доленое поражение легких наблюдалось у $17,6 \pm 5,3$ % больных, двусторонняя патология – у $15,6 \pm 5,1$ %. Лейкопения и нормоцитоз, зарегистрированные у половины ($49,0 \pm 7,0$ %) пациентов при развитии пневмонии, косвенно свидетельствовали о низкой общей неспецифической резистентности организма. Напротив, в группе работников, не связанных с медицинской деятельностью, снижение $SaO_2 < 92$ % выявлено лишь у $1,9 \pm 1,8$ % пациентов ($t = 2,265$; $p = 0,026$), одностороннее доленое поражение регистрировалась в 4,5 раза реже ($t = 2,291$; $p = 0,024$), двусторонняя патология легких развивалась лишь у $3,9 \pm 2,7$ % ($t = 2,038$; $p = 0,044$), лейкопения и нормоцитоз определялись только в $9,8 \pm 4,1$ % случаев ($t = 4,813$, $p < 0,001$).

Одним из факторов риска тяжелого течения ПИ у работников здравоохранения явилась их поздняя обращаемость (на 5 – 6 день со дня заболевания) за медицинской помощью и госпитализация – в $96,9 \pm 1,2$ % случаев против $29,6 \pm 5,7$ % у лиц без медицинского образования ($t = 11,02$; $p < 0,001$).

При изучении динамики резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (2005 – 2007 гг. и 2011 – 2012 гг.) у работников здравоохранения выявлено значительное увеличение не чувствительных штаммов возбудителя: $5,4 \pm 3,7$ % и $29,5 \pm 6,8$ % ($p = 0,005$) соответственно. Следует заметить, что число резистентных и полирезистентных штаммов, циркулирующих в 2011 – 2012 гг. в группе медицинских работников, значительно превышало

такое у лиц, не связанных с медицинской деятельностью: $29,5 \pm 6,8$ % против $9,1 \pm 4,3$ % ($p = 0,015$) и $15,9 \pm 5,5$ % против $2,2 \pm 2,1$ % соответственно ($p = 0,026$).

Высокие показатели заболеваемости медицинских работников пневмониями, вызванными *S. pneumoniae*, более тяжелое клиническое течение, наличие антибиотикорезистентных и полирезистентных штаммов, циркулирующих у данных лиц, свидетельствуют о необходимости выделения их как группы риска по ПИ.

Шестая глава «Сравнительная оценка методов лабораторной диагностики инвазивных и неинвазивных пневмококковых пневмоний».

Поздняя обращаемость за медицинской помощью с последующей несвоевременной диагностикой и госпитализацией, которые имели место у ВИЧ-положительных пациентов и работников здравоохранения, требуют совершенствования лабораторной диагностики инфекции, вызванной *S. pneumoniae*. В связи с этим, нами была проведена оценка специфичности и чувствительности ИХМ в диагностике ВП пневмококковой этиологии для последующего внедрения его в клиническую практику. 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. 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, позволяющего получить надежные данные для диагностики 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-положительных лиц 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 – 78,3 % и 93,8 % соответственно.

Следует отметить, что использование ИХМ позволяет качественно и своевременно назначить специфическую антибактериальную терапию в первые часы госпитализации и предупредить развитие многочисленных осложнений (сепсис, вторичный гнойный менингит, плеврит, отек головного мозга). Метод может быть рекомендован пациентам, получающим системную антибактериальную терапию, когда предшествующий прием химиопрепаратов существенно снижает информативность культурального исследования.

При сравнении показателей чувствительности и специфичности ИХМ с ПЦР в диагностике неинвазивных и инвазивных пневмоний, 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).

На основе полученных результатов и данных отечественной литературы разработан алгоритм диагностики пневмоний пневмококковой этиологии, который нашел отражение в федеральных клинических рекомендациях «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии» (рис. 3).

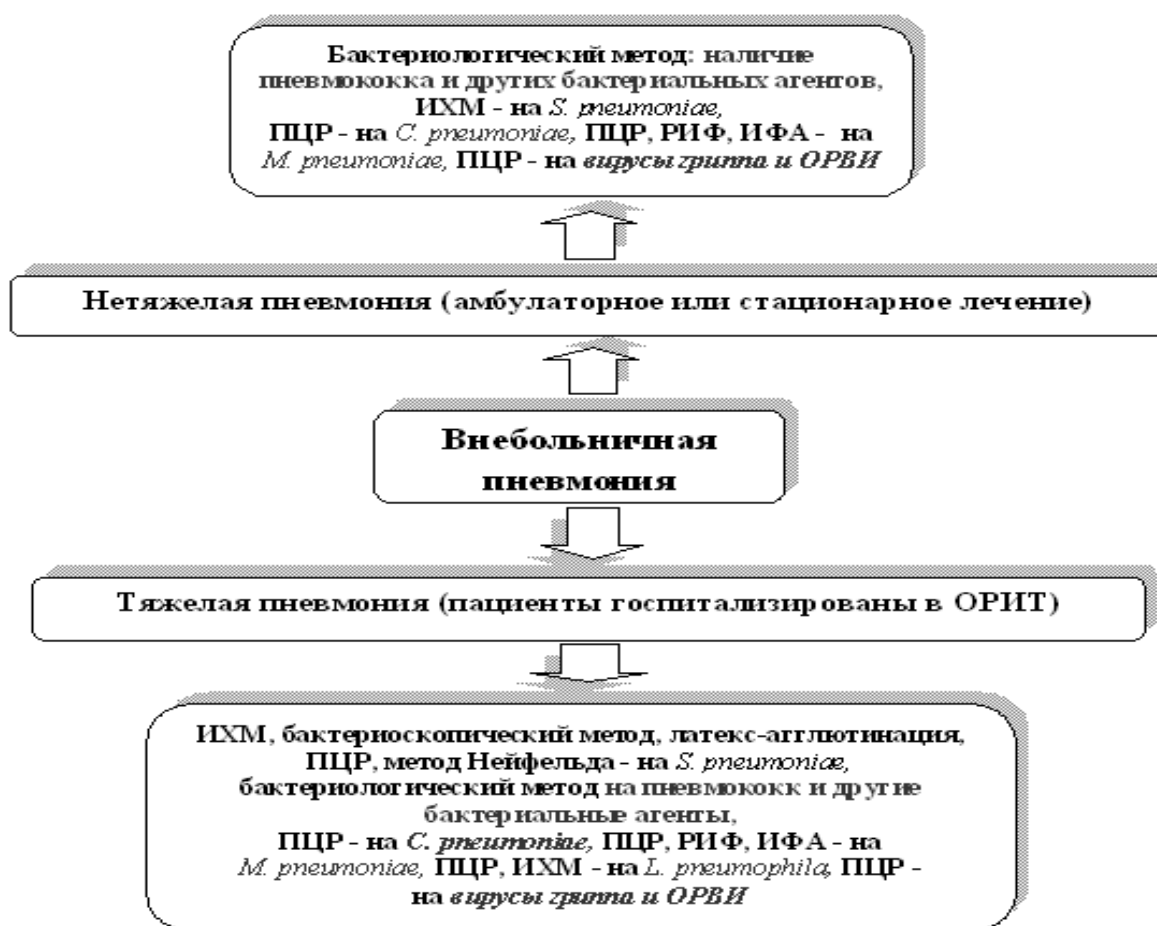


Рисунок 3 - Алгоритм лабораторной диагностики пневмококковых пневмоний

Седьмая глава «Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников». Известно, что основным инструментом

борьбы с ПИ является вакцинопрофилактика, которая осуществляется в современных условиях в рамках Национального календаря профилактических прививок. Однако вакцинация медицинских работников и ВИЧ-положительных пациентов не регламентирована действующим документом. В свете вышеизложенного проведена оценка безопасности и эффективности специфической профилактики у данных групп. Препаратом выбора для иммунизации против ПИ явилась полисахаридная 23-валентная пневмококковая вакцина, которая обеспечивала у лиц с ВИЧ-инфекцией покрытие циркулирующих штаммов на 84,6 %. Активное наблюдение за привитыми в поствакцинальном периоде выявило слабовыраженные кратковременные поствакцинальные реакции у $6,0 \pm 2,4$ % пациентов. Поствакцинальных осложнений, сильных местных и общих поствакцинальных реакций не зарегистрировано. Таким образом, полисахаридная пневмококковая вакцина характеризуется низкой реактогенностью и безопасностью при иммунизации ВИЧ-положительных пациентов.

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 до и после иммунизации указывают на отсутствие прогрессирования основного заболевания. 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). Более высокий уровень серопротекции определялся при иммунизации лиц с 3 стадией ВИЧ-инфекции (увеличение СГТА с $49,8 \pm 2,3$ до $141,5 \pm 3,4$ УЕ/мл), чем с 4А стадией (увеличение СГТА с $45,8 \pm 1,2$ до $134,3 \pm 2,2$ УЕ/мл).

Установлена высокая профилактическая эффективность вакцинации ВИЧ-положительных лиц. Число заболеваний респираторного тракта в течение первого года после иммунизации снизилось в 2,8 раза, в то время как в группе не привитых заболеваемость острыми респираторными инфекциями увеличилась в 2,2 раза. Среди привитых ВИЧ-инфицированных не зарегистрировано заболеваний, обусловленных *S. pneumoniae*, индекс эффективности составил 5,8 (рис. 4).

Длительность поствакцинального пневмококкового иммунитета у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, привитых полисахаридной вакциной, является дискуссионным вопросом. По данным отечественной и зарубежной литературы после вакцинации полисахаридной вакциной в общей популяции формирующиеся IgG антитела сохраняются от восьми до десяти лет, после чего постепенно снижаются, возвращаясь к уровню до иммунизации (Гудзь П.А., 2015; Игнатова Г.Л., 2007). Однако в некоторых группах риска отмечается недостаточная эффективность вакцинации (Костинов, М.П., 2009).

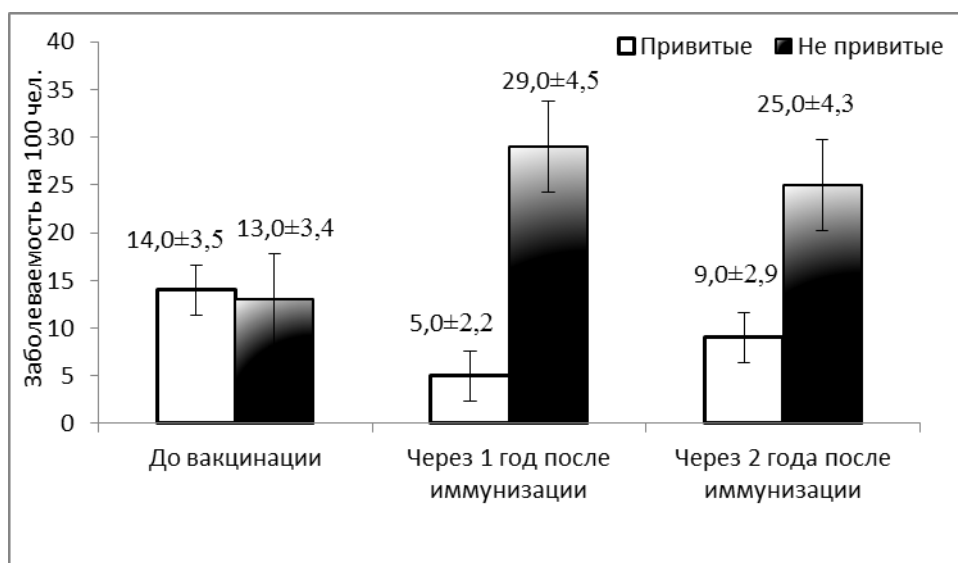


Рисунок 4 - Профилактическая эффективность пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов через год и два года после вакцинации в сравнении с довакцинальными показателями (на $100 \pm m$)

Анализ полученных данных позволил установить высокую напряженность поствакцинального иммунитета через два года после иммунизации. Индекс профилактической эффективности к 24 месяцу после вакцинации 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 у ВИЧ-позитивных лиц в разных стадиях заболевания установлена сильная корреляционная зависимость концентрации IgG-антител от количества CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови ($r = 0,70$ и $r = 0,96$). Так при 4А стадии ВИЧ-инфекции поствакцинальный иммунитет регрессировал при снижении количества CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови до 310 [300; 330] клеток в $мкл^{-1}$ (табл. 2).

У пациентов с 3 стадией ВИЧ-инфекции отмечен сформированный напряженный поствакцинальный иммунитет с высоким уровнем серопротекции и значимым профилактическим эффектом, что указывает на необходимость проведения вакцинации в данные сроки.

Таким образом, показатели напряженности пневмококкового иммунитета при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов коррелируют с показателями CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови. Следовательно, иммунизацию необходимо осуществлять в более ранние сроки заболевания, к вопросу ревакцинации подходить индивидуально, учитывая уровень указанных клеток.

Таблица 2 - Динамика показателей СГТА Ig G-антител (УЕ/мл) и CD4⁺-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			
	n	Me	[Q ₁ ; Q ₃]	СГТА	n	Me	[Q ₁ ; Q ₃]	СГТА
До иммунизации	48	610	590; 630	49,8±2,3	52	510	500; 520	45,8±1,2
Через 28 дней	48	570	550; 592,5	141,5 ±3,4*	52	420	400; 430	134,3±2,2*
Через 6 месяцев	48	590	590; 610	166,5±2,9*	52	500	500; 510	144,0±2,6*
Через 12 месяцев	44	555	550; 572,5	147,8±3,3*	47	450	420; 450	138,4±2,7*
Через 18 месяцев	38	545	530; 560	129,5±2,9*	33	360	350; 370	83,5±1,4*
Через 24 месяца	38	540	520; 550	116,1±2,2*	33	310	300; 330	39,7±1,7*

Примечание: * - значимые различия ($p < 0,05$) СГТА Ig G-антител с довакцинальными показателями у ВИЧ-инфицированных пациентов с 3 и 4 А стадиями.

Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у медицинских работников.

Результаты однократной иммунизации полисахаридной вакциной медицинских работников в сравнении с лицами без медицинского образования показали, 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 – $12,8 \pm 3,6 \%$ ($p < 0,05$) и указывало на компрометированность иммунной системы у данного контингента. 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, как в группе наблюдения, так и в группе сравнения, поствакцинальные реакции были слабовыраженными, кратковременными (2-4 дня) и исчезали без применения лекарственных средств. Местных и общих реакций тяжелой степени, а также поствакцинальных осложнений в процессе наблюдения не выявлено. Иммунизация лиц, служащих в медицинской отрасли, вне зависимости от возраста безопасна, о чем свидетельствовало отсутствие после вакцинации отклонений от физиологической нормы показателей общего анализа крови, мочи, уровня общего IgE. Кроме того установлена высокая иммуногенность вакцины при вакцинации медицинских работников: СГТА к *S. pneumoniae* после иммунизации увеличивается в 2,5 раза, а у лиц профессионально не связанных с медицинской деятельностью – в 3,1 раза (рис. 5).

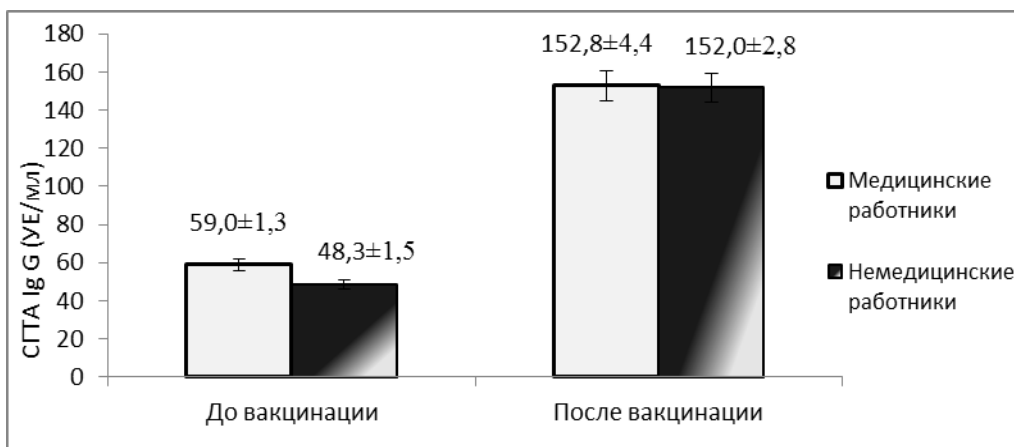


Рисунок 5 - Средняя геометрическая титра антител IgG-антител (УЕ/мл) у медицинских и немедицинских работников до и после вакцинации (М ± m)

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 ($t = 16,4$; $p < 0,001$), у лиц 51-66 года в 2,3 раза – от $61,6 \pm 1,9$ до $145,0 \pm 6,0$ УЕ/мл ($t = 13,8$; $p < 0,001$).

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 соответственно 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 (рис. 6).

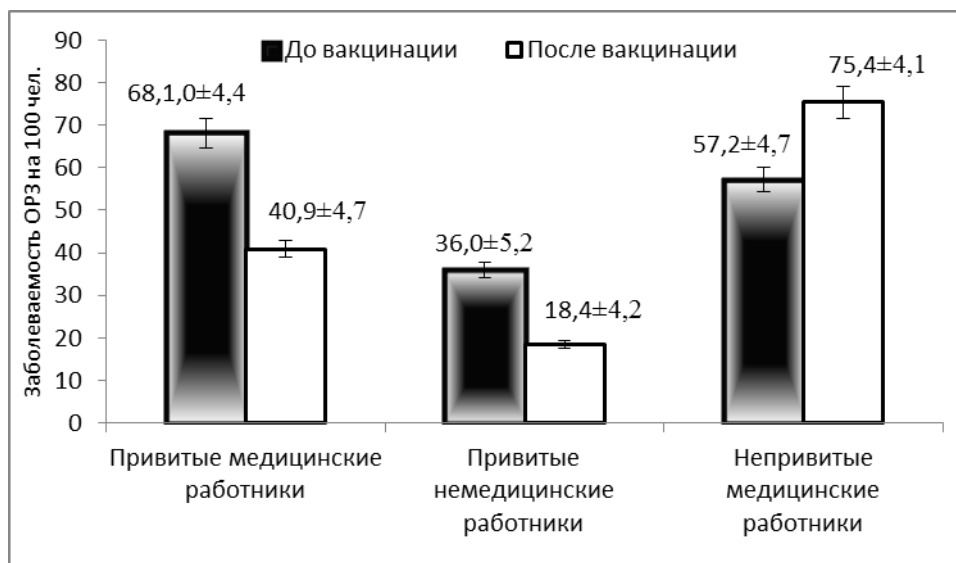


Рисунок 6 - Заболеваемость острыми респираторными инфекциями у привитых медицинских работников до вакцинации и через 6 месяцев после вакцинации в сравнении с привитыми лицами без медицинского образования и непривитыми медицинскими работниками (на 100 ± m)

Учитывая доказанную отечественными и зарубежными исследователями иммунокомпрометацию группы медицинских работников (Храпунова, И.А., 2004; АСIP, 1997), возник вопрос о продолжительности 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 снизилась в 1,8 раза и составила $82,7 \pm 2,2$ УЕ/мл при статистически достоверных различиях с довакцинальными показателями ($p < 0,05$) (рис. 7).

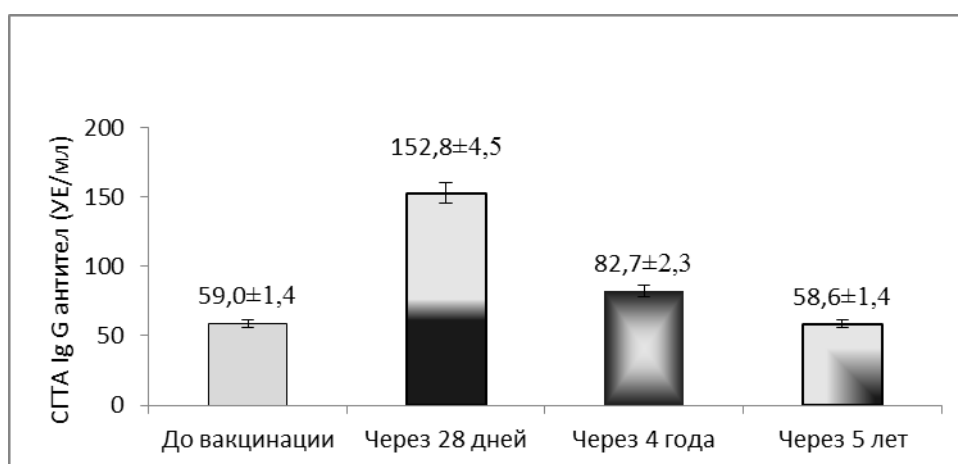


Рисунок 7 - Динамические изменения средней геометрической титра антител IgG (УЕ/мл) у медицинских работников в течение 5 лет после вакцинации (M ± m)

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 ($t = 5,000$; $p < 0,001$), 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 ($t = 4,782$; $p < 0,001$).

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 ($t = 0,375$; $p = 0,5708$).

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 довакцинальной 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 к 5 году у лиц старше 51 года возвращается к исходным довакцинальным показателям. Полученные результаты позволяют рекомендовать работникам здравоохранения проведение повторной иммунизации полисахаридной вакциной после истечения данного срока, что не противоречит позициям ВОЗ (рис. 8).

В заключении представлены обсуждение полученных результатов исследования, сопоставление их с данными отечественных и зарубежных авторов, выводы, практические рекомендации, сформулирована научная концепция риск ориентированных технологий профилактики пневмококковой инфекции на модели ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников.

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 ($r = 0,895$, $p < 0,001$);
- циркуляция 13 серотипов *S. pneumoniae*, с доминированием 19A и 23F серотипов ($p < 0,05$);
- тяжелое поражение дыхательной и нервной систем с осложнениями – $29,5 \pm 5,4$ % - $57,5 \pm 8,6$ % против $4,2 \pm 2,3$ % и $27,2 \pm 7,7$ % у ВИЧ- негативных больных; летальными исходами – $19,7 \pm 4,7$ % - $39,3 \pm 8,5$ % против $1,4 \pm 1,3$ % и $6,0 \pm 4,1$ % у пациентов без ВИЧ-инфекции.

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.

Факторы риска

- поздняя диагностика;
- циркуляция высокопатогенных штаммов;
- рост антибиотикоустойчивых штаммов

Риск - ориентированные технологии диагностики и профилактики

Иммунохроматографический экспресс-тест (вторичная профилактика)

ВИЧ-позитивные пациенты: вакцинация в 3 и 4А стадиях заболевания; ревакцинация (индивидуальный подход, в зависимости от показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов)

Специфическая профилактика полисахаридной пневмококковой вакциной (первичная профилактика)

Медицинские работники; вакцинация – все возраста.
Ревакцинация у лиц старше 51 года через 5 лет

Рисунок 8 - Клинико - эпидемиологическая характеристика пневмококковой инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников, риск-ориентированные технологии диагностики и профилактики

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. Среднепогодные показатели составили $1186,1 \pm 90,2$, $1407,2 \pm 55,6$ и $667,6 \pm 43,1$ на 100 000 соответствующего контингента. Группами риска по смертности от пневмоний явились лица 40-49, 50-59 и 65 лет и старше, показатель смертности среди которых превысил таковой в популяции в целом в 1,3; 1,5 и 2,5 раза соответственно, а также дети 1-4 лет 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 заболеваемости внебольничными пневмониями предшествует увеличение заболеваемости гриппом и острыми респираторными заболеваниями, коэффициент корреляции составил $r = 0,860$, $p < 0,001$. Выявлена взаимообусловленность процессов распространения носительства *S. pneumoniae* и заболеваемости внебольничными пневмониями у медицинских работников ($r = 0,697$, $p < 0,01$) и ВИЧ-позитивных пациентов ($r = 0,895$, $p < 0,001$).

3. Серотиповой 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 более 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 частым развитием тяжелого, двустороннего поражения легких ($35,2 \pm 5,7$ % против $19,7 \pm 4,7$ %), ранней дыхательной недостаточности ($25,3 \pm 5,2$ % против $4,2 \pm 2,3$ %), осложнений ($29,6 \pm 5,4$ % против $4,2 \pm 2,3$ %) и летальных исходов ($19,7 \pm 4,7$ % 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 проявляется более частым развитием 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 летальных исходов ($39,3 \pm 8,5$ % против $6,0 \pm 4,1$ %).

6. Клиническое течение пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, у медицинских работников в сравнении с лицами, не работающими в системе здравоохранения, характеризуются более частым снижением $\text{SaO}_2 < 92\%$ ($13,7 \pm 4,8\%$ 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-положительных 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 молекулярно-биологического методов доказал целесообразность использования ИХМ в диагностике 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 CD_4^+ -Т-лимфоцитов $540 [520; 550]$ клеток в мкл^{-1} . У пациентов с 4А стадией ВИЧ-инфекции при снижении показателей CD_4^+ -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 $152,8 \pm 4,4$ УЕ/мл), сохраняющийся в течение 5 лет.

9. Риск-ориентированные технологии вторичной и первичной профилактики, направленные на своевременную диагностику и приоритетную вакцинацию ВИЧ-положительных пациентов и медицинских работников, позволяют повысить эффективность контроля пневмококковой инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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.

С учетом выявленного максимального эффекта от вакцинации полисахаридной пневмококковой вакцины ВИЧ-положительных лиц на 3 стадии заболевания, следует

иммунизировать данную группу риска в более ранние сроки развития инфекционного процесса. При иммунизации ВИЧ-позитивных пациентов с 4А стадией болезни и снижением CD4⁺-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.

Рекомендуется включить медицинских работников в группу риска по пневмококковой инфекции на основании установленных клинико-эпидемиологических особенностей заболевания (высокие показатели заболеваемости и бактерионосительства, тяжелое течение инфекции, поздняя госпитализация, циркуляция антибиотикорезистентных штаммов патогена) для проведения приоритетной иммунизации полисахаридной пневмококковой вакциной с последующей ревакцинацией через 5 лет лиц старше 51 года.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции при патологии дыхательной системы / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, Л.А. Молчанова // Врач. – 2010. – №4. – С. 33-35.
2. Клинические особенности менингита пневмококковой этиологии в крупном промышленном регионе / **В.В. Николенко**, Н.Н. Воробьева, И.В. Фельдблюм, Л.С. Патракова, Т.Н. Корсукова, С.О. Голоднова // Пермский медицинский журнал. – 2010. – №4 (27). – С. 12-16.
3. Иммунохроматографический метод в диагностике пневмококковых заболеваний респираторного тракта / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, С.О. Голоднова // Журнал инфектологии. – 2011. – №4 (3). – С. 102-104.
4. Николенко, В.В. Пневмококковая инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов / В.В. Николенко // Пермский медицинский журнал. – 2012. – №1 (29). – С. 5-9.
5. Клиническая характеристика пневмококковой и менингококковой инфекции с гнойным менингитом / **В.В. Николенко**, Н.Н. Воробьева, Т.К. Рысинская, С.О. Голоднова // Здоровье семьи – 21 век: электронное периодическое издание. – 2012. – №4. – Режим доступа: URL: <http://fh-21.perm.ru/download/2012-4-14.pdf> (дата обращения: 14.03.2017).
6. Николенко, В.В. Этиологическая структура и клинические особенности поражения респираторного тракта у пациентов с внебольничными пневмониями / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева // Здоровье семьи – 21 век: электронное периодическое

издание. – 2013. – №1. - Режим доступа: URL: [http:// fh-21.perm.ru/download/2013-1-15.pdf](http://fh-21.perm.ru/download/2013-1-15.pdf) (дата обращения: 10.02.2017).

7. Реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных / И.В. Фельдблюм, **В.В. Николенко**, Н.Н. Воробьева, Э.С. Иванова, Н.Г. Шмагель, К.М. Хафизов, Г.А. Юрганова, С.Я. Зверев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2013. – №3. – С. 52-60.

8. Поражение дыхательной и нервной систем *Streptococcus pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов / **В.В. Николенко**, Н.Н. Воробьева, Л.М. Наумова, Е.А. Солодникова, В.В. Бондаренко, О.В. Абросимова, А.В. Нагаенко, Е. В. Голикова, М.Р. Миникеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №4. – С. 23-27.

9. Характеристика поствакцинального пневмококкового иммунитета у ВИЧ-позитивных пациентов через 2 года после иммунизации / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, М.Г. Зернина, М.В. Иванова, В.В. Семериков, С.О. Голоднова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №4. – С. 27-31.

10. Результаты серотипирования штаммов *Str. pneumoniae* циркулирующих на территории г. Перми / И.В. Фельдблюм, В.В. Семериков, С.О. Голоднова, **В.В. Николенко**, Ю.А. Захарова, Н.Н. Воробьева // Здоровье семьи – 21 век: электронное периодическое издание. – 2013. – №3. – С. 194-203. - Режим доступа: URL: <http://fh-21.perm.ru/download/2013-2-15.pdf> (дата обращения: 10.04.2017).

11. Распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae*, среди медицинских работников и оценка эффективности вакцинопрофилактики / И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова, В.В. Семериков, **В.В. Николенко**, Ю.А. Захарова // Эпидемиология. Вакцинопрофилактика. – 2014. – №1 (74). – С. 50-54.

12. Николенко, В.В. Клинические особенности течения генерализованной бактериемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева // Пермский медицинский журнал. – 2014. – №2 (31). – С. 19-24.

13. Николенко, В.В. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, обуславливающие развитие внебольничных пневмоний у ВИЧ-инфицированных пациентов / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева, И.В. Фельдблюм // Практическая медицина. – 2014. – №7 (83). – С. 40-42.

14. Медицинские работники как группа риска по пневмококковой инфекции / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова, Н.Н. Воробьева // Медицинский альманах. – 2014. – №4 (34). – С. 30-34.

15. Опыт использования иммунохроматографического теста для диагностики пневмококковой пневмонии / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, С.О.

Голоднова, В.В. Семериков, А.В. Полушкина, К.А. Павроз // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2015. – №3. – С. 18-24.

16. Николенко, В.В. Особенности течения пневмококковой пневмонии у медицинских работников / В.В. Николенко // Пермский медицинский журнал. – 2015. – №3. – С. 86-93.

17. Николенко, В.В. Совершенствование диагностики инвазивных пневмококковых пневмоний на основе использования молекулярно – биологического и иммунохроматографического методов / В.В. Николенко, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. – 2016. – №6 (1). – С. 19-22.

В других изданиях

18. Николенко, В.В. Эпидемиологическая оценка заболеваемости пневмококковой инфекцией в г. Перми / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева, И.В. Фельдблюм // Инфекционные болезни: материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2009. – С. 154.

19. Заболеваемость пневмококковой инфекцией в крупном промышленном городе / **В.В. Николенко**, О.Н. Сумливая, М.В. Лачкова, Ю.С. Ельшина, Д.В. Четин // Научная сессия (2009). Пермская государственная медицинская академия им. Е. А. Вагнера: материалы научной сессии. – Пермь, 2009. – С. 51-52.

20. Профилактика осложнений ОРЗ пневмококковой этиологии у ВИЧ-инфицированных / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, М.Г. Меньшикова, О.И. Емашева // Инфекционные болезни: материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2010. – С. 226.

21. Николенко, В.В. Анализ заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний на территории г. Перми за 2000 - 2008гг. / С.О. Голоднова, В.В. Семериков, В.В. Николенко // Инфекционные болезни: материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2010. – С. 75.

22. Профилактика осложнений ОРЗ пневмококковой этиологии у длительно и часто болеющих детей дошкольного возраста / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, Н.Н. Долгомирова // XVII Российский конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докладов. – Москва, 2010. – С. 441.

23. Риск развития генерализованных форм пневмококковой инфекции / **В.В. Николенко**, Н.Н. Воробьева, Л.С. Патракова, Т.Н. Корсукова, А.А. Суслина // Научная сессия (2010). Пермская государственная медицинская академия им. Е. А. Вагнера: материалы научной сессии. – Пермь, 2010. – С. 102.

24. Николенко, В.В. Эпидемиологическая характеристика смертности от внебольничных пневмоний на территории г. Перми за 2000 – 2008 гг. / С.О. Голоднова, В.В. Семериков, В.В. Николенко // Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями. Материалы международной конференции. - Санкт-Петербург, 2010. – С. 75-76.

25. Научное обоснование программ специфической профилактики осложнений респираторных инфекций пневмококковой этиологии / **В.В. Николенко**, Н.Н. Воробьева, И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова, Э.М. Динисламова, М.В. Боталова, М.В. Лачкова // Инфекционные болезни: материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2011. – С. 271.

26. Оптимизация диагностики пневмококковой инфекции как осложнения острых респираторных заболеваний / **В.В. Николенко**, Н.Н. Воробьева, Э.М. Динисламовна, М.В. Боталова, М.В. Лачкова // Научная сессия (2011). Пермская государственная медицинская академия им. Е. А. Вагнера: материалы научной сессии. – Пермь, 2011. – С. 84-85.

27. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации медицинских работников / С.О. Голоднова, В.В. Семериков, **В.В. Николенко**, Н.А. Метелкина, И.В. Фельдблюм // Инфекция и иммунитет. - 2011. - №3 (1). – С. 275-278.

28. Предупреждение пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, Н.Г. Шмагель, Э.С. Иванова, К.М. Хафизов, Г.А. Юрганова, С.А. Зверев, Г.В. Моисеева, А.Е. Алямовская, Е.Л. Бояршинова, Е.В. Макарова, Н.В. Хозяшева // Научная сессия (2012). Пермская государственная медицинская академия им. Е. А. Вагнера: материалы научной сессии. - Пермь, 2012. – С. 50-52.

29. Профилактическая эффективность вакцинации ВИЧ-позитивных пациентов, от инфекции, обусловленной *Streptococcus pneumoniae* / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм, Н.Г. Шмагель, Э.С. Иванова, Т.А. Варецкая, В.И. Старкова, К.М. Хафизов, Г.А. Юрганова, Г.В. Моисеева, С.Ю. Фомичева, А.Е. Алямовская, Е.Л. Бояршинова, С.Н. Собянина // Инфекционные болезни: материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2012. – С. 276-277.

30. Николенко, В.В. Оценка реактогенности и иммуногенности пневмококковой вакцины при иммунизации взрослых ВИЧ-позитивных пациентов / В.В. Николенко, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева // 2-ой Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням: журнал инфектологии, приложение. - Санкт-Петербург, 2012. – №3 (4). – С. 75-76.

31. Иммунологическая эффективность специфической профилактики пневмококковой инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм,

Н.Н. Воробьева, Э.С. Иванова // Инфекционные болезни: материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2013. – С. 274.

32. Серотипный состав *Streptococcus pneumoniae* у больных с инвазивными клиническими формами / И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова, В.В. Семериков, **В.В. Николенко**, Ю.А. Захарова // Эпидемиология в XXI веке: новые горизонты профилактики. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Кемерово, 2013. – С. 98-99.

33. Иммунохроматографический тест в диагностике пневмококковой пневмонии / **В.В. Николенко**, И.В. Фельдблюм, Н.Н. Воробьева, С.О. Голоднова // Инфекционные болезни: материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2014. – С. 224.

34. Николенко, В.В. Верификация пневмококковой инфекции с помощью иммунохроматографического экспресс – теста / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева, И.В. Фельдблюм // III Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням: материалы конгресса. – Екатеринбург, 2014. – С. 73.

35. Николенко, В.В. Клинические особенности течения внебольничной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, у медицинских работников / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева, Е.В. Голикова // Инфекционные болезни: материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2015. – С. 232.

36. Определение антибиотикорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* при внебольничной пневмонии у медицинских работников / **В.В. Николенко**, Н.Н. Воробьева, Л.М. Наумова, Г.Г. Катрецкая // Инфекционные болезни: материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2015. – С. 233.

37. Николенко, В.В. Результаты диагностики пневмококковых пневмоний у медицинских работников различного профиля / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева, Е.В. Голикова // Социально - значимые и особо - опасные инфекционные заболевания. Материалы II всероссийской научно – практической конференции с международным участием. – Сочи, 2015. – С. 110.

38. Напряженность поствакцинального пневмококкового иммунитета у медицинских работников / **В.В. Николенко**, Н.Н. Воробьева, Е.В. Голикова, Ю.И. Шипкова // Инфекционные болезни: материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 2016. – С. 209.

39. Николенко, В.В. Напряженность поствакцинального пневмококкового иммунитета у ВИЧ – позитивных пациентов / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева //

Инфекционные болезни: материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2016. – С. 210.

40. Николенко, В.В. Роль *Streptococcus pneumoniae* в этиологической структуре бактериальных пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева, А.В. Николенко // Актуальные вопросы медицины – 21 век. Материалы международного научного конгресса, посвященного 100-летию ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2016. – С. 356-357.

41. Научное обоснование иммунизации медицинских работников как группы риска по пневмококковой инфекции / И.В. Фельдблюм, **В.В. Николенко**, В.В. Семериков, С.О. Голоднова, А.В. Полушкина // Проблемы медицинской микологии. – 2016. – №2 (18). – С. 120.

42. Николенко, В.В. Совершенствование диагностики не инвазивных пневмоний, вызванных *Streptococcus pneumoniae* / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева // Социально-значимые и особо-опасные инфекционные заболевания. Материалы III Всероссийской научно - практической конференции с международным участием. – Сочи, 2016. – С. 204-205.

43. Nikolenko, V. Pneumococcal infection in medical professionals: problems and solutions / A. Polushkina, S. Golodnova, V. Nikolenko // Perm medicine in the context of an international communication in science. Scientific symposium in foreign languages with an international participation. – Perm, 2016. – P. 24-25.

44. Николенко, В.В. Значимость показателей С-реактивного белка у ВИЧ-позитивных пациентов при пневмококковых пневмониях / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева // Инфекционные болезни: материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2017. – С. 201.

Список используемых сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВП – внебольничная пневмония

ГБУЗ ПК «ПККИБ»- ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница»

ИХМ – иммунохроматографический метод

ОРЗ – острые респираторные заболевания

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПИ – пневмококковая инфекция

СМЖ – спинномозговая жидкость

СГТА – средняя геометрическая титра антител

СП – смесь полисахаридов

ЦНС – центральная нервная система

S. pneumoniae – *Streptococcus pneumoniae*, пневмококк

S. aureus – *Staphylococcus aureus*