НАО «Медицинский университет Караганды»

**Аннотация**

**Жанпейсова Алия Арыстановна**

**Клинико-иммунологическая и микробиологическая**

**характеристика внебольничных пневмоний у вакцинированных пневмококковой вакциной детей**

6D110100 – Медицина

диссертационная работа на соискание

степени доктора философии (PhD)

 Научный консультант:

 д.м. н., профессор

 заведующий кафедрой

 педиатрии и неонатологии

 НАО МУК

 Тукбекова Бибигуль Толеубаевна.

 Зарубежный консультант:

 д.м.н. профессор

 Сафина Асия Ильдусовна.

 Казанская Государственная

 Медицинская Академия.

 Татарстан.

Республика Казахстан

Караганда 2022

**Актуальность исследования**

Болезни органов дыхания в структуре детской заболеваемости занимают одно из ведущих мест. В структуре причин младенческой смертности болезни органов дыхания занимают третье место, вслед за перинатальной патологией и врожденными пороками развития. Общая численность случаев смерти детей в возрасте до 5 лет на 1000 родившихся – 12,16 случаев. Показатели смертности детей в возрасте до 1 года на 10 000 родившихся живыми в 2015 составила 93,7, из них 6,5 (6,9%) – от заболеваний органов дыхания, в том числе 5,6 (5,9%) - от пневмонии [1,2]. Пневмония составила 13% среди причин детской смертности в возрасте до 5 лет в 2016 году- на 1000 родившихся – 10,79 случаев [1,2]. В настоящее время, по инициативе ВОЗ, в стране внедрены программы совершенствования диагностики и лечения болезней детского возраста, в том числе, пневмоний наиболее часто возбудителем которых у детей является Streptococcus pneumonia [3,4]. Streptococcus pneumoniae - основная причина заболеваемости и смертности от респираторной инфекции во всем мире, что способствовало увеличению смертности в 2016 году- 1 189 937 случаев в большей мере, чем все другие этиологии вместе взятые [5]. В этом связи, в целях создания специфической невосприимчивости**,** обеспечения профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация [6, 7]. В мае 2020 года ВОЗ, в очередной раз, опубликовала предупреждение о важности охвата иммунизации [8], считая вакцинацию единственным способом существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. При этом, с 2010 года было рекомендовано плановые прививки против пневмококка включить в национальные календари всех стран. В результате проведения когортного исследования на западе Австралии в период с 1996 по 2012 год, включавшего 469589 детей, выяснилось, что применение пневмококковой вакцины снижает частоту случаев пневмонии, вызванной вирусами [9]. Из стран СНГ Казахстан является первой страной, которая ввела вакцинацию против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок всем детям в возрасте от 2 месяцев до 5 лет [10, 11]. И уже за это время иммунизации эпидемиологическая ситуация в регионах значительно улучшилась. Так, в 2015 году заболеваемость упала с 63,7 на 1000 детей перового года жизни до 33,3, а смертность снизилась с 24,8 до 16,41 случаев на 10 тысяч родившихся живыми [1, б.235]. В то же время, в настоящее время сохраняется проблема нарушенного графика вакцинации, связанная с различными факторами, в том числе, недостаточно обоснованными медицинскими противопоказаниями к ее проведению. Это обстоятельство, наряду с другими причинами, не могло не сказаться на уровне заболеваемости детей пневмониями. В связи с вышеизложенным, данная проблема требует ее изучения, особенно в условиях формирующегося негативизма населения к проведению вакцинации детей, для составления причинно-следственной связи заболеваемости детей от управляемых инфекций. В связи с неблагоприятной инфекционной ситуацией правительство ряда стран Европы, США и Австралии внесли изменения в программы обязательной вакцинации, сделавшие отказ родителей от вакцинации более сложным юридически [12]. Однако, и в других государства, остается значительная доля родителей, отказывающихся от вакцинации детей по немедицинским причинам, что может повлиять на уровень здоровья популяции в целом [13]. В этих условиях важно учитывать современное развитие клинической пульмонологии, ее поступательное движение для более глубокого понимания сущностей болезней на основе знаний морфологии, физиологии, иммунологии. Фундаментальные науки, обеспечивая полноту знаний о структуре и функции легких, создают реальные предпосылки для понимания исчерпывающего патогенеза заболеваний дыхательной системы.

В этой связи, важным является изучение регулирующей роли цитокинов в иммунном ответе при пневмониях у детей на фоне вакцинации пневмококковой вакциной. Основные свойства цитокинов и функционирование цитокиновой сети представлены в публикациях последних лет [14-16]. Имеются исследования, в которых изучены клеточные механизмы неспецифической защиты в респираторном отделе легких [17]. При этом, было выявлено, что при массивной бактериальной агрессии происходит выброс лейкоцитами, лаброцитами, эозинофилами и макрофагитаких хемокинов, как IL-8, ФНО-α, IL-10, MCP-1, компонентов системы комплемента. Содержание IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 достаточно изучено при внебольничных пневмониях. В то же время, работ, освещающих значение исследования таких провоспалительных цитокинов, как МСР-1 (моноцитарный хемоаттрактант белок-1) при внебольничной пневмонии у детей практически не изучены, а имеющиеся в литературе сведения недостаточны. В настоящее время публикации посвящены в основном в большей степени проблемам диабета, системных заболевании соединительной ткани, гломерулонефрита [18-23].

Учитывая высокие показатели заболеваемости внебольничной пневмонии у детей, а также в структуре смертности детей раннего возраста, сложности прогнозирования ее осложнений на ранних этапах болезни определяют необходимость дальнейшего совершенствования диагностики данного заболевания. В этой связи, изучение взаимосвязи между содержанием МСР-1 и даст наиболее более глубокое представление о состоянии местного воспалительного ответа в легких у детей с внебольничными пневмониями, с оценкой критериев тяжести заболевания.

Таким образом, изучение особенностей клинического течения внебольничных пневмоний, в зависимости от проведенной вакцинации пневмококковой вакциной представляется актуальным, в особенности с учетом показателей иммунологического статуса и микробиологической картины заболевания. Перспективным является изучение особенностей внебольничной пневмонии у вакцинированных пневмококковой вакциной детей для определения критериев тяжести заболевания.

**Цель исследования:** Изучить влияние пневмококковой вакцинации на особенности клинического течения внебольничной пневмонии у вакцинированных детей от 2 месяцев до 3 лет на основе клинических, микробиологических и иммунологических факторов.

**Задачи исследования:**

1. Выявить причины нарушенной иммунизации пневмококковой вакциной у детей от 2 месяцев до 3 лет.

2. Определить структуру возбудителей внебольничной пневмонии у детей от 2 месяцев до 3 лет на фоне своевременного и нарушенного графика вакцинации пневмококковой вакциной.

3. Выявить особенности клинического течения внебольничной пневмонии у детей на фоне своевременного и нарушенного графика вакцинации пневмококковой вакциной.

4. Выявить взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов МСР-1 и тяжестью течения внебольничной пневмонии у вакцинированных пневмококковой вакциной детей от 2 месяцев до 3 лет.

5. Разработать математическую модель прогнозирования тяжести течения внебольничной пневмонии у детей от 2 месяцев до 3 лет с нарушенным календарем вакцинации.

**Научная новизна**

Данная работа является проспективным современным научным исследованием, получены новые данные по структуре возбудителей внебольничной пневмонии у госпитализированных вакцинированных пневмококковой вакциной детей от 2 месяцев до 3 лет в Карагандинской области, в зависимости от степени тяжести заболевания.

Изучена комплексная оценка состояния здоровья вакцинированных пневмококковой вакциной детей с внебольничной пневмонией на основе клинических рекомендаций ВОЗ и влияние нарушенной иммунизации на заболеваемость, особенности клинического течения.

В зависимости от особенностей течения внебольничной пневмонии, у вакцинированных пневмококковой вакциной детей впервые установлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов МСР-1 и тяжестью течения внебольничной пневмонии.

Разработана модель прогнозирования тяжести течения внебольничной пневмонии у детей от 2 месяцев до 3 лет с нарушенным календарем вакцинации.

**Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе отделений детей младшего возраста с патологией органов дыхания областной детской клинической больницы г. Караганды, детской больницы гг. Караганды, Темиртау, с применением общеклинических, инструментальных, иммунологических, микробиологических и статистических методов исследования на проводимые исследования имеется информированное согласие родителей.

Для проведения анализа причин отказов от вакцинации изучены индивидуальные карты развития детей (ф112/у), прививочные карты (ф 063), журнал учета профилактических прививок (форма 064/у), медицинская карта амбулаторного пациента (форма № 025/у), лист добровольного информированного согласия или отказа на проведение профилактических прививок.

В соответствии с поставленными задачами нами было обследовано 162 больных детей с установленным диагнозом внебольничной пневмонии. Из них 82 (50,6%) вакцинированные дети и 80 (49,3%) дети с нарушением иммунизации в возрасте от 2 месяцев до 3 лет и контрольная группа вакцинированные здоровые дети (n=20). Распределение детей по возрасту, а также по степени тяжести течения внебольничной пневмонии.

Содержание цитокинов МСР-1 определяли в порциях утренней мочи, методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA 7».

**Основные положения выносимые на защиту:**

1. Нарушения иммунизации пневмококковой вакциной детей от 2 мес до 3 лет сопровождается преобладанием отказов родителей/законных представителей от вакцинации, связанных с недоверием к вакцинации, недостаточным информированием родителей и наложением противопоказаний к проведению вакцинации.

2. Микробиологическая структура при тяжелых формах течения внебольничной пневмонии у детей с нарушенной иммунизацией пневмококковой вакциной характеризуется преобладанием Streptococcus Pneumoniae, у вакцинированных пневмококковой вакциной детей - микст- инфекцией: такие как Streptococcus pneumoniae + Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza + Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae + Streptococcus pneumoniae.

3. Клиническая картина внебольничной пневмонии у детей от 2 месяцев до 3 лет характеризуется более тяжелым течением на фоне нарушенного графика вакцинации пневмококковой вакциной.

4. Исследование иммунного ответа при внебольничной пневмонии у детей от 2 месяцев до 3 лет на фоне вакцинации пневмококковой вакциной по показателям провоспалительного цитокина МСР -1 характеризуется активацией его в зависимости от тяжести и проявляется выраженным дисбалансом уровня цитокинов у детей с тяжелой степенью.

5. Применение математической модели внебольничной пневмонии у вакцинированных детей на основании анализа результатов клинических, иммунологических и микробиологических исследований позволяет оценить тяжесть течения внебольничной пневмонии на фоне вакцинации пневмококковой вакциной на ранних стадиях заболевания.

**Практическая значимость работы**

На основе имеющихся результатов клинических, иммунологических и микробиологических исследований определены критерии тяжести у вакцинированных пневмококковой вакциной детей от 2 мес до 3 лет с внебольничной пневмонией.

Результаты исследования провоспалительных цитокинов при внебольничной пневмонии у вакцинированных пневмококковой вакциной детей позволят значительно повысить точность диагностики и прогнозировать тяжесть заболевания.

 Разработанная математическая модель внебольничной пневмонии у вакцинированных пневмококковой вакциной детей позволяет провести оценку тяжести течения заболевания на ранних этапах диагностики.

 Полученные результаты включены в программы обучения студентов, интернов, резидентов, врачей различных специальностей, что позволит увеличить охват вакцинацией, снизить уровень заболеваемости внебольничной пневмонией и повысить экономическую эффективность проводимых профилактических мероприятий.

**Внедрение в практику**

Акт внедрения результатов НИР «Математическое моделирование степени тяжести внебольничных пневмоний» от 10.03.2020 г. (Приложение А).

Получено свидетельство №24680 от 31.03.2022 на тему «Роль цитокина МСР-1 в развитии внебольничной пневмонии у вакцинированных пневмококковой вакциной детей» от государственной регистрации прав на обьект авторского права (Приложение Б).

**Апробация работы**

Основные положения исследования опубликованы и доложены: на научно-практической конференций резидентов, магистрантов и докторантов «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии», (Алматы, Казахстан, 2019 ); на 10-й Международной конференции «Наука и технологии», проводимой SCIEURO в Лондоне ( 2018); на VII и IX ежегодной международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» «Спутниковый форум по здравоохранению и политике здравоохранения» ( Баку, Азербайджан 2018, 2020 ); на заседании кафедры педиатрии и неонатологии НАО МУК (2020).

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них: 3 в научных изданиях рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 2 публикации в международном научном издании, входящем в информационную базу Scopus –«Revista Latinoamericana de Hipertensión», «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences»; 1 публикации в материалах международных конференции; 3 публикации в материалах зарубежных конференций.

**ВЫВОДЫ**

1.Причинами нарушения иммунизации детей от 2 мес до 3 лет пневмококковой вакциной являются медицинские противопоказания от вакцинации: ППЭП, синдром двигательных нарушений 26%, ОРВИ- 24,6%, пневмония тяжелой степени тяжести - 10,9%, атопический дерматит, младенческая форма- 9,6%, пневмония средней степени тяжести- 8,2%, анемия средней степени тяжести - 6,16%, ВПС- 5,4%, ДЦП, спастическая диплегия - 4,1%, тимомегалия - 4,8%. Основными причинами отказов от вакцинации являются недоверие к вакцинам - 39,9%, религиозные причины - 28,8%, недостаточное информирование родителей - 17,8%.

2. В струкутре возбудителей внебольничной пневмонии своеврменно вакцинированных пневмококковой вакциной детей от 2 мес до 3 лет преобладает микст инфекции - 21,9%. Микробиологический пейзаж представлен сочетанием возбудителей Streptococcus pneumoniae + Staphylococcus aureus - 19,04%, Haemophilus influenza + Streptococcus pneumoniae -14,29%, Klebsiella pneumoniae + Streptococcus pneumoniae - 9,52%. В группе детей с нарушенныи графиком вакцинации доминирует Streptococcus pneumoniae - 25%. В структуре грамотрицательных бактерий преобладали: Enterobacter aerogens (8,6% наблюдений), Acinetobacter baumannii (6,2 %).

3. Особенности клинического течения заболевания детей от 2 мес до 3 лет имели отличия в группах своевременной и нарушенной вакцинации и наиболее проявились в группе детей от 2 мес до 1 года. Так, в группе детей с тяжелой пневмонией одышка имела место у 61,9% (95% CI 33,8;90), в то время, как в группе с нарушением вакцинации - 90% (95% CI 75,2; 100) ( p<0,031). Фебрильная гипертермия при тяжелой пневмонии наблюдалась у 66,67% (95% CI 40,39;92,95) вакцинированных детей от 2 месяцев до 1 года, а у детей с нарушением иммунизации в 90% (95% CI 75,2;100) случаев. Втяжение нижней части грудной клеткибыло выявлено у 57,14% (95% CI 27,34; 86,94) вакцинированных детей от 2 месяцев до 1 года, в группе детей с нарушением иммунизации оно имело место в 90% (95% CI 75,2; 100) ( p<0,014).

4. Выявлены достоверные отличия уровня провоспалительных цитокинов МСР-1 в зависимости от тяжести заболевания: у вакцинированных детей от 1 года до 3 лет при тяжелой внебольничной пневмонии он составил 5,76 [4,03;9,07] пг/мл Me [Lq; Uq], что в 4 раза превышает данные показатели в группе детей с нетяжелой пневмонией– 1,30 [0,01;2,05] пг/мл Me [Lq; Uq. Наиболее высокие показатели выявлены у детей от 2 мес до 1 года с нарушением иммунизации, где данный показатель у детей с тяжелой внебольничной пневмонии -11,73 [6,57;30,08] пг/мл Me [Lq; Uq] в 5 раз превысил показатели при нетяжелой –2,34 [0,02;3,63] пг/мл Me [Lq; Uq].

5. Разработанная математическая модель выявила наиболее значимые показатели прогнозирования тяжести внебольничной пневмонии у детей от 2 мес до 3 лет на фоне вакцинации пневмококковой вакциной: кашель - (68,75%) (p>0,000), одышка - (71,25%) (p>0,003), наличии крепитации - (72,5%) (p>0.002), пульсоксиметрия - (63,75%) (p>0.013), МСР – 1 - (88,9%) (p>0.004), СОЭ - (74,5%) (p>0.021), СРБ - (88,75%) (p>0.003), лейкоциты - (73,75%) (p>0.002). Использованная логистическая модель оценки степени тяжести заболевания имеет высокую прогностическую способность (89,1 %) и является статистически значимой (р<0,00001).