

НАО «Медицинский университет Караганды»

УДК 616.94-002.7-002.1/.24-002-053.2

На правах рукописи

ЖАНПЕЙСОВА АЛИЯ АРЫСТАНОВНА

**Клинико-иммунологическая и микробиологическая
характеристика внебольничных пневмоний у вакцинированных
пневмококковой вакциной детей**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
доктор медицинских наук,
профессор
Б.Т. Тукбекова

Зарубежный консультант
доктор медицинских наук,
профессор
А.И. Сафина
(Казанская Государственная
Медицинская Академия)

Республика Казахстан
Караганда 2022

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Общая характеристика и заболеваемость внебольничной пневмонией...	10
1.2 Современная этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей.....	12
1.3 Применение пневмококковой вакцины против пневмонии.....	14
1.4 Роль цитокинов в развитии внебольничной пневмонии у детей.....	20
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	24
2.1 Дизайн исследования.....	24
2.2 Общеклинические методы исследования.....	26
2.3 Инструментальные методы исследования.....	28
2.3.1 Рентгенологическое обследование.....	28
2.3.2 Пульсоксиметрия.....	28
2.4 Метод сбора клинического материала.....	29
2.5 Микробиологическое исследование мокроты.....	30
2.6 Методика определения провоспалительного цитокина MCP -1 в моче посредством иммуноферментного анализа.....	32
2.7 Методы статистической обработки.....	34
3 АНАЛИЗ ПРИЧИН НАРУШЕННОЙ ИММУНИЗАЦИИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ У ДЕТЕЙ.....	37
4 МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ ДЕТЕЙ.....	40
5 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ ДЕТЕЙ.....	53
6 АНАЛИЗ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
6.1 Данные инструментальных исследований.....	58
6.2 Данные лабораторных показателей.....	62
6.3 Иммунологические особенности внебольничных пневмоний у вакцинированных пневмококковой вакциной детей.....	66
7 МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ ДЕТЕЙ	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	77
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	88
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Акт внедрения результатов НИР.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №1672.....	103

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.32-2001 Отчет о научно-исследовательской работе (Структура и правила оформления).

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Инструкция по оформлению диссертации и автореферата, Алматы, 2004, утверждена приказом Председателя ВАК МОН РК от 28 сентября 2004 г. №377-3ж.

ГОСО РК 5.04.034-2011: Государственный общеобязательный стандарт образования Республики Казахстан. Послевузовское образование. Докторантура. Основные положения (изменения от 23 августа 2012 г. № 1080).

Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 7 июля 2020 г №360-VI.

Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 21 октября 2020 года № ҚР ДСМ-146/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 23 октября 2020 года № 21485. Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок.

Приказ №361 «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования по проведению профилактических прививок населению» от 13.06.2018 г.

Приказ Министерства национальной экономики Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № 175 «Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования по проведению профилактических прививок населению».

Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 15 марта 2022 года № ҚР ДСМ-2506 утверждения стандарта организации оказания педиатрической помощи в Республике Казахстан.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВП	– внебольничная пневмония
ИВБДВ	– интегрированное ведение болезней детского возраста
ПКВ	– пневмококковые конъюгированные вакцины
ИЛ	– интерлейкины
РК	– Республика Казахстан
МОН	– Министерство образования и науки
МУК	– Медицинский университет Караганды
СНГ	– Содружество Независимых Государств
ОАК	– общий анализ крови
ЦНС	– центральная нервная система
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
МСР-1	– моноцитарный хемоаттрактант белок-1
ФНО- α	– фактор некроза опухолей альфа
IL	– интерлейкин
IFN- γ	– интерферон-гамма
CXCL8	– хемокин или Интерлейкин 8
FiO ₂	– фракция кислорода во вдыхаемом воздухе
G-CSF	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Th17	– Т-хелперов 17
Th2	– Т-хелперов 2
CD4	– мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig
CCL2	– хемокины с лигандом 2 или МСР-1
CCL4	– хемокины с лигандом 4
CCL5	– хемокины с лигандом 5
hRSV	– респираторно-синцитиальный вирус человека
PMNs	– гранулоциты - это категория белых кровяных телец в системе врожденного иммунитета
CRM197	– нетоксичный мутант дифтерийного токсина
MP	– экстракт микоплазменной пневмонии (мыши LIMEX)
ИФА	– иммуноферментный анализ
ОП	– опасные признаки
ОПО	– общие признаки опасности
ВПС	– врождённые пороки сердца
ДЦП	– детский церебральный паралич
ППЭП	– последствия перинатальной энцефалопатии
ДН	– дыхательная недостаточность
БОС	– бронхообструктивный синдром
ИПИ	– инвазивная пневмококковая инфекция
КОЭ	– Колониеобразующая единица

ВВЕДЕНИЕ

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. 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 pneumoniae* [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 этой связи, в целях создания специфической невосприимчивости, обеспечения профилактики пневмококковой инфекции проводится 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 первого 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 государствах, сохраняется 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 макрофагитами 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 MCP-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, проблемам диабета, системных заболеваний 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 MCP-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 провоспалительного цитокина 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 провоспалительного цитокина 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.

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 провоспалительного цитокина 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 объект авторского права (Приложение Б).

Личный вклад автора

Самостоятельно проведено ретроспективное исследование, набор и обработка материала, анализ, обобщение результатов исследования и их описание, написаны все главы диссертационной работы.

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 публикация в материалах международных конференции; 3 публикации в материалах зарубежных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 103 страницах компьютерного набора текстового редактора Microsoft Word, состоит из введения, 7 разделов основной части, заключения и списка использованных источников. Диссертация имеет приложений. Диссертация иллюстрирована 31 таблицами и 12 рисунками. Список литературы включает 177 источников на русском, казахском и английском языках.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика и заболеваемость внебольничной пневмонией

Пневмония, являясь острым инфекционным заболеванием, различным по этиологии, как правило, характеризуется наличием очаговых поражений в легких и проявляется интоксикацией, респираторными нарушениями, локальными физикальными изменениями со стороны легких и наличием инфильтративной тени на рентгенограмме грудной клетки.

Эксперты ВОЗ указывают на то, что пневмония является главной причиной детской смертности во всем мире. Среди причин летальности у детей до 5 лет на ее долю приходится 17,5%, что ежегодно в мире составляет около 1,1 млн смертельных случаев (это больше, чем СПИД, малярия и корь вместе взятые. При этом 99% летальных случаев от пневмонии у детей до 5 лет приходится на слабо и средне развитые страны мира [24].

Показатель заболеваемости внебольничной пневмонией во многих странах, в среднем, составляет 10-12%, варьируя в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности и социально-экономических условий [25].

Пневмония является ведущей причиной смерти детей в возрасте до 5 лет во всем мире. По оценкам, число смертей от пневмонии составило 0,762 миллиона человек, а уровень смертности от конкретных причин составил 5,455 случаев на 1000 живорождений в 2015 году [26].

Специалисты ВОЗ и ЮНИСЕФ еще в 2009 году объявили пневмонию основной причиной смерти детей до пяти лет и декларировали «Глобальный план действий по профилактике пневмонии и борьбе с ней (GAPP)», в котором в качестве основного эффективного метода снижения детской смертности рассматривалось управление наиболее частыми возбудителями пневмонии [27].

Высокий риск заболеваемости и смертности от пневмонии отмечается у детей в возрасте до 5 лет [28, 29], в том числе и в экономически развитых странах, где пневмония является основной причиной заболеваний среди детей [30].

В развитых странах заболеваемость пневмонией составляет высокие показатели среди детей до 5 лет. При этом, отмечено снижение заболеваемости в США, после введения с 2000 г. конъюгированной пневмококковой вакцины, с 12-14 на 1000 до 8-10 на 1000 [31].

По данным исследования, проведенного в Бангладеше с 2004 года по 2008 года у детей с внебольничной пневмонией выявлена высокая вариабельность заболеваемости от 13,1 до 88,3 у детей от рождения до 6 месячного возраста [32]. Высокий уровень заболеваемости острыми инфекциями дыхательных путей в структуре причин детской смертности (18%) отмечен и в других публикациях [33].

В РФ доля детского населения в заболеваемости ВП, в среднем, составляет 37,5 %. Как и в предыдущие годы, в 2018 году

максимальный показатель заболеваемости ВП наблюдался у детей в возрасте 1–2 года (1 505,44 на 100 тыс.). В 2018 г сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости пневмонией вирусной и бактериальной этиологии, включая пневмококковую. Показатель заболеваемости ВП вирусной этиологии в 2018 г. составил 5,93 на 100 тыс. населения, что выше показателя 2017 г. (3,35 на 100 тыс. населения) в 1,8 раза. Показатель заболеваемости ВП бактериальной этиологии – 139,24 на 100 тыс. населения, что также выше показателя 2017 г. (117,25 на 100 тыс. населения) на 18,8 %, из них вызванными пневмококками – 9,95 на 100 тыс. населения, что на 38,2 % выше показателя 2017 г. (7,2 на 100 тыс. населения) [34].

По статистическим данным [35] в Республике Казахстан абсолютные числа заболеваемости органов дыхания у детей от 0 до 5 лет составило в 2015 г. – 62896,6, в 2016 – 67593,1 на 100 тыс детей.

В Казахстане, несмотря на успехи, достигнутые в педиатрии, частота заболеваемости органов дыхания не имеет тенденции к снижению (2016 г – 1143,3 случаев, 2017 – 1468,3) [36]. По статистическим данным в РК абсолютные числа заболеваемости пневмонией у детей от 0 до 14 лет составили на 100 000, в 2018 – 1510,1. Заболеваемость пневмонией по Карагандинской области составила в 2018 г – 1548,8 и 2019 – 1589,4 случаев [36 с. 235, 37].

Таким образом, ВП является наиболее распространенной формой пневмонии и остается одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней [38], представляя собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Большое значение в детерминации высокой заболеваемости пневмонией у детей раннего возраста имеют АФО органов дыхания, на фоне недостаточной иммунологической защиты. Распространенности пневмонии в детской популяции способствуют иммунологические, функциональные и анатомические особенности организма ребенка, а также широкий спектр инфекционных возбудителей.

В настоящее время мы также наблюдаем повсеместное возвращение в Казахстан коклюша и многих других вакциноуправляемых инфекций [39].

1.2 Современная этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей

Несомненно важным является определение этиологической структуры в постановке диагноза острой пневмонии, как основной управляемой причины детской заболеваемости и смертности [40]. В настоящее время, по данным ВОЗ, представление об этиологии пневмонии у детей существенно меняется. Микробиологическое подтверждение диагноза пневмонии связано с трудностями получения материала у пациентов из очага инфекции, недостаточной чувствительности традиционных методов диагностики [41].

По сообщениям некоторых авторов [40 с.76-50] спектр возбудителей респираторных инфекций, к которым относятся и ВП, весьма разнообразен. Одним из частых бактериальных возбудителей ВП у детей является пневмококк, в то же время, возбудителями могут быть различные микроорганизмы: вирусы, бактерии, грибковая флора. Однако, в 85–95% случаев пневмония имеет бактериальную этиологию [42, 43].

Имеющиеся сведения исследований за последние 2 года указывают на увеличение распространенности пневмоний, ассоциированных с *Mycoplasma pneumoniae* и *Streptococcus pneumoniae*. Среди бактериальных возбудителей ВП у детей дошкольного возраста *Streptococcus pneumoniae* выявляется чаще, чем *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. Частота *Staphylococcus aureus* как возбудителя ВП существенно уменьшилась с 16% (4 человека из 25) до 3,33% (2 человека из 60). Распространенность *Streptococcus pyogenes* была почти одинаковой, с незначительными колебаниями [40 с.77].

За последние 20—30 лет этиологический процесс существенно расширился. Наряду с известными пневмотропными возбудителями появились новые, изучение особенностей которых позволяет углубить традиционные представления о воспалительном процессе в легочной ткани [44].

Учитывая, что в разном возрасте этиологическая структура пневмоний различна, для детей до 5 лет нельзя игнорировать *Haemophilus influenzae*, а для детей старшего возраста такие атипичные возбудители, как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia* [45]. Доля смешанной: вирусной и бактериальной инфекции составляет 8–40 % в этиологии ВП у детей [46].

По данным других исследователей [48] в первом полугодии жизни наиболее значимыми в этиологии пневмонии указаны возбудители *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и респираторные вирусы, а роль пневмококка и гемофильной палочки незначительна, поскольку у детей существует пассивный трансплацентарный иммунитет. Со второго полугодия жизни и в дошкольном возрасте пневмония в основном вызывается пневмококком, нередко высевается также бескапсульная гемофильная палочка и в 7–10% случаев – *Haemophilus influenzae* тип b, которая ассоциирована, как правило, с тяжелым и осложненным течением [48 p.130-139].

По литературным данным, независимо от тяжести болезни в этиологии внебольничных пневмонии, у детей доминирует *Streptococcus pneumoniae*,

однако по мере нарастания тяжести увеличивается доля *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* [49]. Согласно данным одного из глобальных исследований, большинство случаев смерти от внебольничных пневмоний у детей связаны со *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [50].

По результатам других исследований, частота подтвержденных случаев вирусной пневмонии составила 8,4%. При этом, частота пневмоний, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, составила 3,8%, а подтвержденные случаи бактериальной пневмонии - 1,3%. Было отмечено, что распространенность подтвержденной бактериальной пневмонии снизилась с 3,07% в 2007 году и 4,01% в 2008 году до 0,65% в 2014 году. Ежегодный показатель пневмококковой пневмонии также снизился с 0,47% в 2007 году до 0,08% в 2014 году [51].

Имеются сведения о том, *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*, как правило, приводит к самой высокой частоте атипичной патогенной пневмонии [52], тогда как аденовирусная пневмония представляет собой пневмонию с высокой степенью тяжести у детей [53].

Результаты одного проспективного исследования [54] свидетельствуют о том, что возраст госпитализированных детей с ВП чаще до 5 лет. При этом, среди зарегистрированных 277 пациентов, вирусная этиология была в (52,0%), вирусно-бактериальной (30,2%), бактериальной (17,8%). Пневмококковая инфекция обнаружена у 31 (24,0%) больных детей [55].

Пневмококковая инфекция является ведущей причиной развития тяжелых пневмоний у детей в возрасте до 2 лет. В целом, в РФ из 500 тыс случаев пневмонии за год в возрасте до 5 лет до 90% случаев приходится на долю пневмококковой инфекции [55].

Другим проспективным исследованием изучены результаты микробиологического пейзажа со слизистой задней стенки глотки, мокроты и крови, где было показано, что этиологическая структура пневмонии у детей первого года жизни, в большинстве случаев, представлена условно-патогенными грамположительными и грамотрицательными бактериями. *Staphylococcus aureus* по частоте встречаемости занял первое место, *Streptococcus* второе место в этиологической структуре пневмонии у детей второй группы. Установлены значимые различия в преобладании частоты энтеробактерий, с доминированием *Escherichia coli*, в особенности у новорожденных детей [56].

Существенная часть случаев ВП (8–40 %) обусловлена смешанной вирусно-бактериальной инфекцией [46 с 20, 47 р 661-662].

В ряде работ, опубликованных казахстанскими исследователями, представлена этиология пневмонии с типичным течением. У детей в возрасте 6 мес была выявлена *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Klebsiella pneumoniae*. Данные возбудители обуславливали наиболее тяжелые формы течения заболевания. Другая группа пневмоний в этом возрасте была вызвана атипичными возбудителями, в частности, *Chlamydia trachomatis*. С 6 месячного возраста и до 6-7 лет до 60 % всех случаев

пневмоний была выявлена *Streptococcus pneumoniae*, в 7-10% случаев - *Haemophilus influenzae*, тип b. Микоплазменную инфекцию чаще диагностировали у детей в возрасте 2-3 лет [57].

Несмотря на многочисленность исследований по изучению этиологической структуры пневмоний, в настоящее время недостаточно сведений об особенностях этиологической структуры ВП у вакцинированных детей.

Так, изучена роль микробного пейзажа в иммунном образовании и устойчивости к колонизации респираторных патогенов [58,59], которые колонизируют дыхательные пути. Были продемонстрированы образцы неравномерной микрофлоры верхних дыхательных путей у детей, госпитализированных с пневмонией [60,61]. Выявлено, что *Haemophilus*, который доминирует в носоглотке больных детей, инфицированных респираторным синцитиальным вирусом, положительно коррелирует с использованием интенсивной терапии и пребывания в больнице, в то время как *Streptococcus*- доминирующий микробный профиль связан с хроническими или аллергическими заболеваниями [62].

Значительна роль таких возбудителей, как *Staphylococcus aureus*, особенно methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, которые вызывают тяжелые, в том числе и деструктивные пневмонии и летальность, остается высокой [63].

Изучение этиологической структуры ВПу детей старше 5 лет указывает, что, наряду с *Streptococcus pneumoniae*, возрастает значимость *Mycoplasma pneumoniae*. Особенности структуры *Mycoplasma pneumoniae*, где вместо клеточной стенки, имеется трехслойная цитоплазматическая мембрана, обуславливают ее резистентность к различным агентам, подавляющим синтез клеточной стенки, прежде всего к пенициллину и остальным β-лактамам. Высока роль такого возбудителя, как *Chlamydia* в этиологии атипичного возбудителя ВП у детей [64].

По данным некоторых авторов, в этиологии ВП высока роль *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae* [65].

Согласно мировым данным, ежегодно регистрируется 150 млн случаев заболеваний пневмониями у детей до 5 лет. При этом следует отметить, что этот показатель выше у детей в развивающихся странах (0,28 эпизодов на одного ребенка в год), в сравнении с заболеваемостью пневмонией у детей до 5 лет в развитых странах (0,05 эпизодов на одного ребенка в год) [66].

1.3 Применение пневмококковой вакцины против пневмонии

Пневмония вызывает значительное бремя болезней, на которое приходится 15% смертей среди детей в возрасте до 5 лет во всем мире [67].

Высокая распространенность и серьезность прогноза пневмоний у детей является предметом пристального внимания практических врачей [68].

Как отмечено ранее, спектр возбудителей респираторных инфекций, к которым относятся и ВП, весьма разнообразен, среди которых наиболее частым

бактериальным возбудителем ВП у детей является пневмококк [69]. Широкое распространение пневмококковой инфекции среди детей раннего возраста обусловлено наличием большого числа серотипов и возрастными особенностями иммунного ответа [70]. *Streptococcus pneumoniae* представляет собой неподвижный грамположительный, каталазо- и оксидазоотрицательный ланцетовидный диплококк. Основой клеточной стенки пневмококка является пептидогликан со встроенными углеводами, тейхоевыми кислотами, липопротеинами и поверхностными белками. Полисахаридная капсула пневмококка — главный фактор патогенности и вирулентности возбудителя — способна ограничивать аутолиз и снижать активность антибиотиков. В то же время, выработка протективных специфических антител в ходе развития инфекционного процесса, а также в результате вакцинации происходит именно в отношении антигенов полисахаридной оболочки пневмококка. На основании разнообразия состава полисахаридной капсулы в настоящее время выделено 96 серотипов *S. pneumoniae*. Распространение серотипов варьирует в зависимости от возраста, практики применения антибактериальной терапии, клинических проявлений, географического местоположения и сезона. Результаты исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют, что более 80% наиболее тяжелых инвазивных случаев болезни обусловлены 20 серотипами пневмококка, а 13 вызывают до 70-75% заболеваний. Повышенной устойчивостью к основным антибактериальным препаратам обладают пневмококки серогрупп 23,19 и 6. *Streptococcus pneumoniae* — представитель условно-патогенной флоры человека. Единственно эпидемически значимым резервуаром возбудителя является человек, больной той или иной формой пневмококковой инфекции или бактерионоситель. Пневмококковая инфекция остается одной из ведущих причин детской смертности от вакциноуправляемых инфекций. Вакцинация на сегодняшний день является наиболее эффективным направлением профилактики заболеваний, вызываемых устойчивыми к антибактериальным препаратам пневмококкам [71].

Пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) были введены в программы иммунизации детей по всему миру в течение 2000-х годов, что привело к значительному снижению инвазивного пневмококкового заболевания вакцинного типа как у вакцинированных, так и у непривитых людей [72,73].

По данным рандомизированного контролируемого исследования были опубликованы результаты эффективности ПКВ для пневмонии у детей [74]. Исследовали 7-, 9-, 10- или 11-валентные вакцины с тремя различными белками-носителями или белковых комбинаций, в ходе которых, была дана оценка как эффективности вакцин, так и частоты заболеваний, предупреждаемых с помощью вакцин.

Финское исследование пневмококковой вакцины показало, что вакцинация ПКВ 10 значительно снижает время болезней, вызванных пневмонией, у младенцев и детей младшего возраста [75].

В ходе ретроспективного обсервационного исследования о смертности детей в возрасте от 3 до 59 месяцев от ВП, на начальном этапе были изучены

долгосрочные тенденции детской смертности от пневмонии в Бразилии (с 1980 по 2014 год). Затем оценили влияние ПКВ 10, введенной в 2010 году и стратифицированной по социально-экономическому статусу. Была отмечена высокая смертность от пневмонии в период 1980- 2010 гг., несмотря на быстрое внедрение вакцинации ПКВ 10 в 2010 году, при этом смертность от пневмонии снизилась на 10% [76].

Внедрение ПКВ в программы вакцинации детей привело к уменьшению числа серотипов вакцин и пневмококковой инфекции. Изучено влияние ПКВ на распространенность серотипов, генетических линий и резистентных к антимикробным препаратам пневмококков, выделенных из нижних дыхательных путей. Выявлено, что в одной из университетских клиник Ландспитали в Исландии применение пневмококковой вакцинации сопровождалось снижением заболеваемости ВП [77].

Подобная тенденция выявлена по результатам исследований в Корее, где были предоставлены доказательства того, что частота подтвержденных случаев бактериальной пневмонии и пневмококковой пневмонии снизилась с 2007 по 2014 год в результате пневмококковой конъюгатной вакцины [51 p.291-300].

Было оценено влияние введения 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины на частоту ВП у госпитализированных детей, в возрасте до 5 лет, в южном районе Сантьяго, Чили в период с 2009 по 2015 год. Указано о подтверждении положительного эффекта внедрения вакцины ПКВ 10 в Национальную программу иммунизации, в результате отмечалось снижение случаев заболеваемости и смертности детей [78].

Проводилось проспективное популяционное исследование заболеваемости внебольничных пневмоний среди детей в возрасте до 5 лет в Департаменте Конкордия (Энтре Риос, Аргентина) с апреля 2014 года по март 2016 года. Результаты применения ПКВ 13 в снижении заболеваемости пневмонией среди детей в возрасте до 5 лет, указывают на то, что вакцинация является эффективной стратегией общественного здравоохранения по сокращению заболеваний, предупреждаемых с помощью вакцин, с воздействием на бремя болезней и госпитализацию [79].

Исследования, проводимые в Индии показали, что смертность от вызванной *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* ВП снизилась у детей в возрасте 1–59 месяцев с 2000 по 2015 годы. Они отметили, что широкое использование пневмококковой конъюгированной вакцины и устойчивое использование Hib-вакцины могут помочь ускорить достижение целей выживания детей в Индии [80].

С 2000 года риск смерти ребенка до достижения пятилетнего возраста в африканском регионе снизился вдвое. Отмечена связь с увеличением охвата вакцинацией, когда в период с 2008 по 2018 гг. охват иммунизацией против ПКВ 3 (3-я доза пневмококкового конъюгата) увеличился с 4% до 47% [81].

Ученые из Монголии утверждают, что с 2016 года ПКВ 13 был введен поэтапно в программу рутинной иммунизации. Была разработана оценка для измерения воздействия вакцины у детей в возрасте от 2 до 59 месяцев. При

этом, усовершенствованная система эпиднадзора в Монголии способствовала оценке воздействия ПКВ13 на внебольничную пневмонию [82].

Следует отметить, что частота ВП снизилась в связи с использованием с 2012 г. для иммунизации детей конъюгированной 13-валентной вакцины [83].

Так, в РФ вакцинация против пневмококка введена в национальный календарь с января 2015 г. [84]. Этому способствовали многочисленные исследования [85], посвященные изучению роли *Streptococcus pneumoniae* в возникновении ВП у детей старше 1 месяца. Эффективность же применения пневмококковых вакцин, в качестве фактора, способствующего уменьшению количества рецидивов хронических заболеваний, медикаментозной нагрузки и создающего предпосылки для снижения антибиотикорезистентности пневмококков, также является предметом изучения практической педиатрии.

Анализ применения при иммунизации пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной Превенар указывает на низкую реактогенность вакцины для применения у детей [86,87].

По данным других авторов, проводивших исследование в целях оценки влияния вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, были изучены сезонная заболеваемость и смертность от гриппа, ОРВИ и пневмонии среди населения РФ в течение 2012-2016 гг. Указано, что частота пневмоний в общей численности населения в 2016 году увеличилась на 24,0%, по сравнению с 2015 г [88].

В ряде работ, опубликованных другими российскими исследователями, указано, что снижение уровня смертности от пневмонии было связано со значительным охватом вакцинацией против гриппа и увеличением числа детей и взрослых, вакцинированных против пневмококковой инфекций [88 р.22-26]. Внедрение современных конъюгированных пневмококковых вакцин в программы иммунизации позволило значительно снизить заболеваемость данными нозологическими формами [89].

В последующем, проведена оценка эффективности затрат на вакцинацию детей первого года жизни 13-валентной пневмококковой вакциной (ПКВ13). Было сделано заключение, о том, что массовая вакцинация детей в возрасте до 1 года ПКВ - 13 является экономически высокоэффективной и позволит существенно снизить затраты на терапию пневмококковых инфекций в РФ [90].

Следует отметить, что Казахстан является первой страной в СНГ, которая ввела вакцинацию против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок, с 2010 года в стране внедрена прививка от пневмококковой инфекции [91], как эффективное и экономически выгодное профилактическое мероприятие в современной медицине.

В Казахстане вакцинация проводится пневмококковой вакциной ПКВ-13. [92]. Вакцина Превенар®- пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная, представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка. Она включает 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F серотипы, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM197 и адсорбированные на алюминия фосфате. По

данным ВОЗ, эффективность вакцинации может быть вышеожидаемой благодаря не прямому воздействию вакцины (коллективный иммунитет); такой эффект был продемонстрирован на примере нескольких вакцин, включая конъюгированные пневмококковую и Hib вакцины. Вакцины также могут влиять на эпидемиологию заболевания: изменять возрастную структуру заболевания или изменять доминирующие штаммы возбудителя («замещение серотипа») [93].

Имеются данные, где показана четкая тенденция к снижению частоты инвазивной пневмококковой инфекции среди детей младше 2 лет после плановой вакцинации в 2000 г. У детей этой же возрастной группы заболеваемость в 2001 г. снизилась по сравнению с 1998 г. на 69% [95].

Вакцинация в Казахстане проводилась поэтапно. Первыми областями, где проводилась вакцинация стали Восточно-Казахстанская и Западно-Казахстанская (Мангистауская) области. Показатели заболеваемости пневмонией на 100 тыс населения в Восточно-Казахстанской области в 2010 году составили 1630,1, смертность от пневмонии и гриппа- 13,87 на 100 000 детей до 1 года. В Западно-Казахстанской (Мангистауской) области число пневмоний в 2010 году составляло 637,5, смертность- 10,93 [95 с 37-39]. Через 2 года после вакцинации заболеваемость пневмонией в ВКО снижена до 1,6 раза, смертность до 24% соответственно. Аналогичное снижение показателей заболеваемости и смертности зарегистрированы и в Западно-Казахстанской (Мангистауской) области: в 1,8 раза, и в 1,7 раза соответственно.

Казахстан планирует добиться снижения заболеваемости пневмонией детей до 5 лет на 50%, смертности - на 20% [96].

Это объясняется тем, что введение ПКВ-13 снизило смертность в возрасте до 1 года от пневмонии вдвое (95% ДИ, $P = 0,001$). Внедрение ПКВ-13 представляется экономически эффективной программой в Казахстане. Эти результаты могут лучше информировать лиц, принимающих решения, о включении в формуляр и возмещении в программах вакцинации в Казахстане [4, p.102].

Для более углубленного изучения уровня заболеваемости пневмонией, был проведен статистический анализ для оценки данной заболеваемости среди детей от 0-5 лет [97].

В Государственной программе развития здравоохранения РК «Денсаулық – 2020» было отражено усиление мер по профилактике пневмококковых заболеваний на основе организации и координации всей работы по иммунопрофилактике детского и взрослого населения [98].

Изучение эффективности проводимой вакцинации против пневмококковой инфекции 13-валентной вакциной на территории РК свидетельствуют в пользу снижения количества детей, госпитализированных стационар с пневмонией на 22% в первый год после начала вакцинации и на 33% и еще через год после внедрения [99].

Однако, исследования были посвящены изучению эффективности пневмококковой вакцинации по эпидемиологическим показателям. При этом

проблема нарушенного графика иммунизации пневмококковой вакциной, связанного с различными факторами, изучена недостаточно.

Пневмония, вызванная пневмококковой инфекцией, остается одним из частых заболеваний органов дыхания у детей, оставаясь ведущей причиной смертности детей младше 5 лет, особенно в развивающихся странах [100]. Внедрение вакцинации против пневмококковой инфекции существенно сокращает заболеваемость данными инфекциями и приводит к уменьшению частоты ВП. В этой связи, практический и научный интерес представляет проведения анализа заболеваемости ВП у детей, изучение структуры пневмоний, в зависимости от этиологии, влияние массовой вакцинации против пневмококковой инфекции на заболеваемость ВП у детей раннего возраста [101].

Это обусловлено и существованием другой серьезной проблемы, связанной с устойчивостью пневмококка к антибактериальным препаратам, которая осложняет лечение больных с различными формами заболеваний пневмококковой этиологии, требует применения антимикробных препаратов второй и третьей линий терапии, увеличивая продолжительность госпитализации и расходы на лечение. Таким образом, в настоящее время, ведущим направлением предупреждения инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам пневмококками, признана вакцинация. В настоящее время представлены самые современные позиции по вакцинопрофилактике болезней, вызванных пневмококком [102].

Оценка воздействия вмешательств на пневмонию является сложной задачей, поскольку выбор метода определения случая и эпиднадзора может существенно повлиять на выявление пневмонии [103].

Таким образом, несмотря на определенную положительную динамику в снижении показателей детской смертности от заболеваний органов дыхания, [104], сохраняется проблема нарушенной иммунизация, связанная с различными факторами. Среди них, недостаточно обоснованные медицинские противопоказания к ее проведению. Это обстоятельство, наряду с другими причинами, не могло не сказаться на уровне заболеваемости пневмонией у детей раннего возраста. Данная проблема требует ее изучения, особенно в условиях формирующегося негативизма населения, при проведении вакцинации детей для составления причинно-следственной связи заболеваемости детей от управляемых инфекций. В связи с неблагоприятной инфекционной ситуацией правительство ряда стран Европы, США внесли изменения в программы обязательной вакцинации, сделавшие отказ родителей от вакцинации более сложным с юридической точки зрения [12 p.7257-7438]. Однако, и в других государствах, остается значительная доля родителей, отказывающихся от вакцинации детей по немедицинским причинам, что может повлиять на уровень здоровья популяции в целом [13 p.735].

1.4 Роль цитокинов в развитии внебольничной пневмонии у детей

Патологические процессы, свойства цитокинов и функционирование цитокиновой сети достаточно подробно описаны в публикациях последних лет [104-106], среди которых значительное место занимают исследования роли цитокинов при болезнях органов дыхания [107-110]. В них указано, что цитокины вовлекаются в инфекционно-воспалительный процесс на уровне собственно иммунных механизмов и эффекторного звена, во многом определяя направление, тяжесть и исход патологического процесса.

Спектр и уровень синтезируемых цитокинов связаны с природой этиологического фактора, тяжестью и распространенностью патологического процесса.

Рассматривая роль цитокинов в защите от возбудителей пневмонии, исследователи убедительно обосновывают прямое и опосредованное бактерицидное действие цитокинов. При этом, как показано при других заболеваниях [111, 112], важно не только количественное содержание уровня цитокинов, а соотношение оппозитных пулов молекул, то есть провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Указано, что IL-10, впервые идентифицированный как продукт Th2, клон лимфоцитов, также продуцируется моноцитами/макрофагами. Он способен ингибировать цитокиновый синтез и экспрессию поверхностных молекул, регулировать воспаление, уменьшая его [113].

В последнее время сохраняется важность изучения активации защитно-приспособительных систем макроорганизма в борьбе с патогенным агентом. При этом, именно цитокины выполняют основную регуляторную функцию в качестве медиаторов межклеточного взаимодействия. Провоспалительные цитокины продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ [114-116]. В эту группу входят IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, ФНО- α , высокий уровень которых отражает активность и тяжесть патологического процесса [117, 118]. Есть данные о том, что ИЛ-1 и ИЛ-6 вырабатываются непосредственно в гипоталамусе и гипофизе во время периферических специфических иммунных реакций. Индуцированные таким образом цитокины важны для синаптической пластичности, так, ИЛ-1 поддерживает, а ИЛ-6 ингибирует механизмы, ответственные за обучение и консолидацию памяти [119].

Среди медиаторов воспаления, которые, как было описано, играют существенную роль в патологии hRSV, являются цитокины и хемокины. Цитокины представляют собой небольшие секретлируемые молекулы, которые вносят значительный вклад в модуляцию иммунного ответа и дифференцировку Т-клеток [120]. В зависимости от эффекта, который они генерируют на иммунные клетки, их можно разделить на две группы; провоспалительные и противовоспалительные [121]. Интерлейкин (IL) -1, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерферон-гамма (IFN- γ) и IL-6, среди прочих [122] относятся к провоспалительной группе, IL-10 является

противовоспалительным, а IL-12 может быть про- и противовоспалительным цитокином (Figure 1C) [123].

В других работах, посвященных микоплазменной пневмонии, указано на связь с инфильтрацией мононуклеарных клеток в дыхательные пути, которая, в основном, состоит из CD4 + Т-клеток, способствуя значительному усилению иммунного ответа и последующему повреждению паренхимы легкого [124].

Клетки Th17 играют мощную провоспалительную роль в иммунной системе, продуцируя цитокин-интерлейкин 17 (IL-17). В дополнение к их эффекторной функции в защите от внеклеточных патогенов, клетки Th17 способствуют развитию многих воспалительных состояний, включая некоторые заболевания легких, такие как хроническая обструктивная болезнь легких. Экспериментальные исследования на мышах, инокулированных живым МР, выявили увеличение концентрации IL-17 и количества нейтрофилов. Подобная активация сигнала, связанная с IL-17, наблюдалась у пациентов с пневмонией МР, у которых уровни IL-17 в сыворотке крови были значительно выше, чем у пациентов со стрептококковой пневмонией. Учитывая, что IL-17 играет роль в переходе от врожденного иммунитета к адаптивному иммунитету, данные наблюдения привели к гипотезе о том, что некоторые компоненты экстракта МР индуцируют IL-17. Вышеуказанное, свою очередь, вызывает чрезмерные воспалительные клеточные реакции, наблюдаемые у больных пневмонией [125].

Результаты одного исследования для определения сывороточных цитокинов, свидетельствуют о том, установленные изменения уровней цитокинов в крови детей с острыми инфекциями позволяют более точно диагностировать вирусные и бактериальные инфекции, так же как известные маркеры воспаления: лейкоцитоз, содержание СРБ и ПКТ. При этом ключевыми цитокинами являются IL-4, IL-6 и IL-8. Однако имеются данные, не позволяющие однозначно интерпретировать всякое повышение уровня этих маркеров как признак бактериального воспаления [126].

По данным других авторов, повышенные уровни хемокинов Th2 в сыворотке крови связаны с бронхолегочной дисплазией у недоношенных детей [127].

Другие исследователи [128] отмечают, что инфекция начинается с проникновения вируса в слизистые оболочки глаз, носа или рта, что позволяет ему проникнуть в организм. Первой зоной инфекции являются верхние дыхательные пути, где она нацелена на мерцательный эпителий носоглотки, а затем она движется к легким, блокируя дыхательные пути по мере распространения инфекции. В ответ на все эти повреждения эпителий дыхательных путей генерирует цитокины и хемокины для привлечения эффекторных клеток к месту инфекции и ограничения их размножения [123, p. 2582; 129]. Этот преувеличенный воспалительный ответ усиливается по мере прогрессирования инфекции, при этом инфекция индуцирует Th2-подобный иммунный ответ, стимулируя воспаление.

В результате рекрутирования воспалительных клеток количество цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-10 и CCL5, дополнительно увеличивается, тогда как IL-10 и IFN- γ уменьшаются. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования, чтобы выявить медиаторов, непосредственно связанных с повреждением hRSV. В дополнение к вредной индукции медиаторов воспаления в дыхательных путях, вызванных hRSV, были опубликованы сообщения, указывающие на изменения в центральной нервной системе (ЦНС). Действительно, повышенные уровни IL-6, IL-8 (CXCL8), MCP-1 и CCL4 были зарегистрированы в спинномозговой жидкости от пациентов с тяжелым бронхиолитом и hRSV-ассоциированной энцефалопатией. В этой обзорной статье мы представляем подробный анализ роли цитокинов, секретируемых при инфекции hRSV, и их потенциально вредного вклада в повреждение тканей дыхательных путей и ЦНС [130].

Клеточные механизмы неспецифической защиты играют важную роль преимущественно в респираторном отделе легких. Главными клетками здесь являются лейкоциты, макрофаги, эозинофилы и макрофаги. При массивной бактериальной агрессии происходит выброс этими клетками таких хемокинов, как IL-8, ФНО- α , IL-10, MCP-1, компонентов системы комплемента, что имеет важное значение при развитии.

При пневмонии как правило, с самого начала воспалительного процесса в первые дни значительно увеличивается содержание провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-8, IL-12. Изменения цитокинового статуса зависят от возбудителя пневмонии. Так, при пневмококковой пневмонии значительно активируются альвеолярные макрофаги и Т-лимфоциты. Уже в первые сутки идет продукция IL-1 β , ФНО- α , IL-6, IL-10. Изучение роли такого цитокина, как MCP-1, относящегося к группе CC-хемокинов (β -хемокинов) представляет большой научный интерес по ряду причин. В первую очередь, он является одним из мощных факторов хемотаксиса моноцитов, продуцируя культуры клеток эндотелия. Кроме того, MCP-1 обеспечивает приток лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формирование воспалительного инфильтрата. Основными источниками MCP-1 в моче считаются клетки тубулярного эпителия. Этот хемокин экспрессируется также мононуклеарами и эндотелиальными клетками сосудов [17, р. 1-6; 18, р. 234; 19, с. 47-50; 20, с. 72-75; 21, р. 1-8; 22, с. 234-235].

При проведении исследования существенно более высокие уровни ключевых провоспалительных цитокинов IL-4, IL-6, IL-8 в сыворотке крови детей с острой бактериальной инфекцией по сравнению со здоровыми детьми, что является показателем активации иммунокомпетентных клеток в ответ на бактериальное воспаление [131].

Другое исследование, связанное с изучением активности ФНО- α , IL6, IL1 β , MCP-1, IL4, IL10, IFN γ , IL13, IL5, sCD40L, Flt3L, IL2 цитокинов при микоплазменной внебольничной пневмонией, показало повышенные их значение у детей с разной степенью тяжести, в том числе, и с легкой. При этом, содержание ФНО- α , IL6, IL1 β , MCP-1, IL4, IL10 и IFN γ было повышенным у

детей с легкой степенью и значительно повышалось у детей с тяжелой степенью. Уровни МСР-1 являлись самыми высокими среди всех цитокинов [132].

Изучение биологических образцов пациентов с пневмококковой инфекцией показало, что этиология была вирусной (52,0%), вирусно-бактериальной (30,2%) и бактериальной (17,8%). Пневмококковая инфекция обнаружена у 31 (24,0%) больного. При изучении интерлейкинов 6 и 10 заметное повышение уровня IL-6 в сыворотке крови во время острой фазы делает его потенциальным биомаркером пневмококковой инфекции среди детей с ВП [54 p.169-176.].

Нет единого мнения, какие из цитокинов имеют основное патогенетическое влияние в развитии пневмонии, в том числе, в зависимости от этиологии последней. В этой связи, представляется важным изучение роли цитокинов в диагностике степени тяжести лёгочного воспаления у детей раннего возраста, их влияния на течение и исход заболевания.

В настоящий момент практически отсутствуют публикации по изучению ВП у детей от 2 месяцев до 3 лет с нарушенным календарем вакцинации. Есть единичные работы, посвященные изучению роли *Streptococcus pneumoniae* в структуре летальности бактериальных менингитов [133]. Проведены исследования по изучению медико – социальной и фармакоэкономической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции [134]. В отдельных работах [135] изучены эпидемиологические и микробиологические аспекты пневмококковой инфекции у детей до 5 лет, в частности, биологические свойства выделенных штаммов.

Таким образом, изучение особенностей клинического течения ВП, в зависимости от проведенной вакцинации пневмококковой вакциной представляется актуальным, в особенности с учетом показателей иммунологического статуса и микробиологической картины заболевания.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

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

Общеклинические исследования:

I. Изучение форм медицинской отчетности

II. Общеклинический:

1. Сбор анамнеза болезни и жизни.
2. Физикальное обследование.
3. Клинический анализ крови с лейкоцитограммой.

III. Инструментальные методы исследования:

1. Пульсоксиметрия.
2. Рентгенография органов грудной клетки.

IV. Иммунологический:

1. Определение методом ИФА в моче уровни цитокина MCP-1.

V. Микробиологический:

1. Микроскопическое исследование мокроты и определение чувствительности к антибактериальным препаратам.

VI. Методы статистической обработки данных.

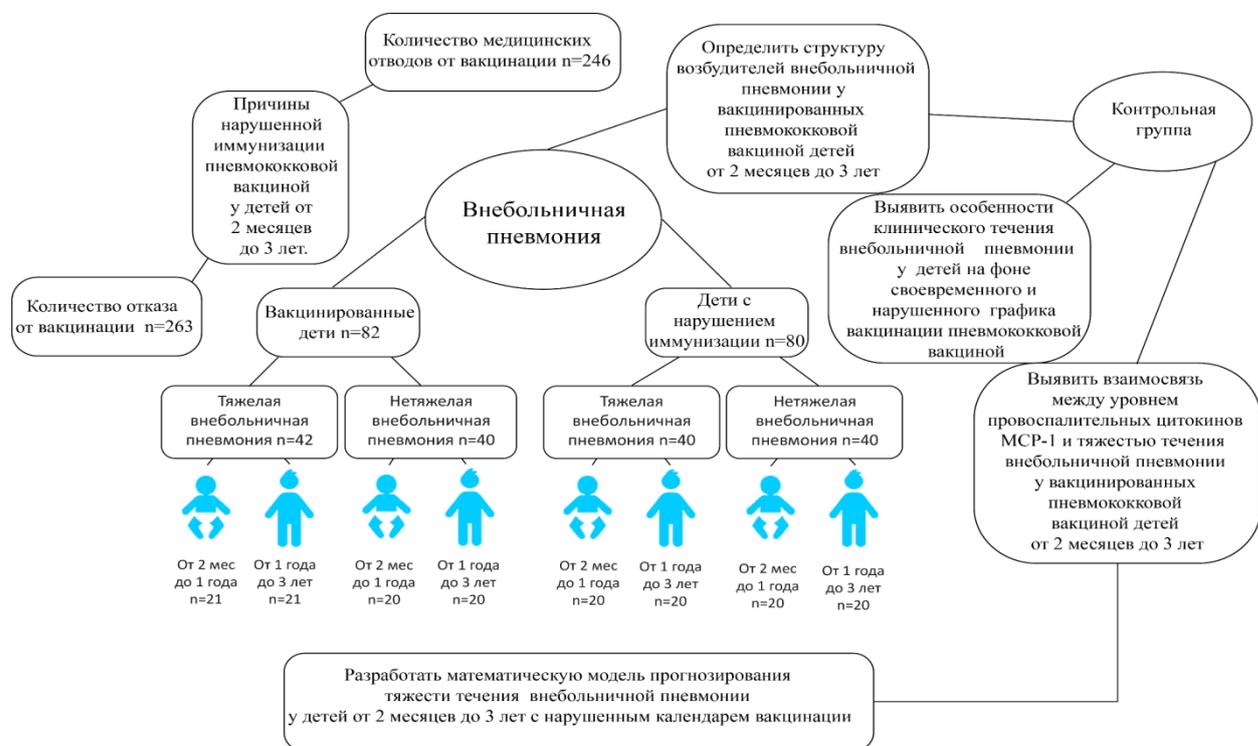


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для проведения анализа причин отказов от вакцинации изучены индивидуальные карты развития детей (ф112/у), прививочные карты (ф063), журнал учета профилактических прививок (форма 064/у), медицинская карта амбулаторного пациента (форма №025/у), лист добровольного информированного согласия или отказа на проведение профилактических прививок [136].

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 отражено в таблицах 1, 2, 3. (рисунок 1)

Таблица 1 – Распределение детей по возрасту

Возраст	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции		Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции	
	абс	%	абс	%
2 мес. - 1 года	41	25,3	40	24,7
1-3 лет	41	25,3	40	24,7
n=162				

Таблица 2 – Распределение детей по степени тяжести внебольничной пневмонии

Группы	Степень тяжести ВП (n=162)			
	тяжелая (абс.)		нетяжелая (абс.)	
Вакцинированные дети против пневмо кокковой инфекции	42	25,9%	40	24,7%
Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции	40	24,7%	40	24,7%

Таблица 3 – Распределение детей по степени тяжести внебольничной пневмонии по группам

Группы	Степень тяжести ВП (n=162)							
	тяжелая (абс.)				нетяжелая (абс.)			
	вакцинированные дети против пневмококковой инфекции n=42		дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции n=40		вакцинированные дети против пневмококковой инфекции n=40		дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции n=40	
	абс	%	абс	%	абс		абс	%
2 мес. -1 года	21	25,6	20	24,4	20	25	20	25
1-3 лет	21	25,6	20	24,4	20	25	20	25
Контроль ная	n=20							

группа	
--------	--

2.2 Общеклинические методы исследования

Клиническое обследование больных детей включало в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование крови с лейкоцитограммой. Всего было обследовано 162 детей с установленным диагнозом «внебольничная пневмония» различной локализации. Группу контроля составили 20 здоровых вакцинированных детей.

Критерии включения:

1. Возраст от 2 мес до 3 лет.
2. Острая внебольничная пневмония.
3. Отсутствие хронических соматических заболеваний.
4. Отсутствие пороков развития бронхолегочной системы.
5. Отсутствие фоновых заболеваний.
6. Информированное согласие законных представителей больных детей

на проводимые исследования.

Критерии исключения:

1. Возраст меньше 2 мес и старше 3 лет.
2. Отсутствие острой внебольничной пневмонии.
3. Наличие хронических соматических заболеваний.
4. Наличие пороков развития бронхолегочной системы.
5. Наличие фоновых заболеваний.
6. Отсутствие информированного согласия законных представителей

больных детей на проводимые исследования.

Диагноз подтверждали на основании совокупности клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Клиническое обследование заключалось в изучении жалоб, анамнеза, физикального обследования, а также результатов динамического наблюдения за течением заболевания. Учитывались результаты рентгенологического, микробиологического и иммунологического методов исследования.

На первом этапе обследованные дети были условно разделены на две группы, в соответствии с тяжестью внебольничной пневмонии. В I группу детей с вошли 82 (50,6%) вакцинированных детей, во II-ю группу 80 (49,3%) дети с нарушением иммунизации. Также были распределены по степени тяжести, из них - 82 детей с тяжелом течением и 80 детей с нетяжелом течением заболевания. Распределение обследованных детей по степени тяжести внебольничной пневмоний осуществлялось на основании КП «Пневмония у детей», 2017 г. и рекомендаций ВОЗ по диагностике, лечению и профилактике внебольничных пневмоний у детей. Оказание стационарной помощи детям [137]. Алгоритм диагностики при ВП складывается из общепринятой клинической симптоматики с использованием современных методов лабораторно-инструментальной диагностики [138].

Тяжелое течение пневмонии у детей считали по наличию хотя бы одного из ниже перечисленных критериев:

– учащенное или затрудненное дыхание (дети до 2 месяцев ЧДД ≥ 60 в минуту; от 2 мес. - до 1 года ≥ 50 в минуту; 1-5 лет ≥ 40 в минуту; старше 5 лет > 28 в минуту);

– втяжение нижней части грудной клетки; лихорадка; кряхтящее дыхание (у младенцев);

– участие вспомогательной мускулатуры грудной клетки в акте дыхания;

– аускультативные признаки (ослабленное или бронхиальное дыхание, влажные хрипы, шум трения плевры, необычный звуковой резонанс (ослабление над плевральным экссудатом/эмпиемой, усиление над долевым уплотнением); укорочение перкуторного звука);

– сатурация кислорода $SpO_2 < 90\%$;

– поражение двух и более долей легких;

– нарушение сознания;

– внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.);

– анурия;

– снижение лейкоцитов крови $< 4 \times 10^9/л$;

– гипоксемия ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.);

– гемоглобин < 100 г/л;

– гематокрит $< 30\%$;

– острая почечная недостаточность (креатинин крови $> 176,7$ мкмоль/л, азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л).

Оценка состояния детей от 0 до 2 месяцев проводилась на основании оценки опасных признаков (ОП), детям от 2-х месяцев до 5 лет проводилась оценка общих признаков опасности (ОПО), (таблица 4) [139].

Таблица 4 – Признаки опасности детей от 0 до 5 лет

Признак	Младенцы (0-2 мес.)	После 2 мес.	
1	2	3	4
Учащенное дыхание (60 и более)	+	Не может пить или сосать грудь	+
Выраженное втяжение грудной клетки	+	Рвота после каждого приема или питья	+
Кряхтящее дыхание (экспираторная одышка)	+	Судороги в анамнезе	+
Судороги	+	Летаргичен или без сознания	+
Движения только при стимуляции или отсутствуют даже при стимуляции	+		
Повышение температуры тела $37,5^\circ$ и выше	+	Рвота после каждого приема или питья	+
Температура $36,5^\circ$ и не повышается при согревании	+	Судороги в анамнезе	+

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
Изменение цвета кожных покровов: цианоз или появление желтухи в 1 сутки или после 7 суток жизни ребенка, выраженная бледность	+	Летаргичен или без сознания	+
Выделение гноя из пупочной ранки или покраснение, переходящее на кожу около пупочного остатка	+		
Кровотечение из пупочного остатка	+		
10 пустул и более или крупные везикулы на коже, отек подкожной основы, покраснение, уплотнение	+		

2.3 Инструментальные методы исследования

2.3.1 Рентгенологическое обследование

«Золотым стандартом» диагностики пневмонии остается рентгенография органов грудной клетки, позволяющая оценить размеры инфильтративных изменений в легких и их распространенность, наличие или отсутствие плеврального выпота или деструкции легочной ткани [46, с. 24]. Рентгенологическое исследование грудной клетки проводилось детям при отсутствии эффекта от проводимой антибактериальной терапии в соответствии с КП (КП МЗ РК «Пневмония у детей» - 2017 г.) Консультации специалистов проводились по показаниям [137 с.1-7,139 с.1-5].

Рентгенологический метод сохраняет важность для понимания этиологической диагностики болезни, а также для оценки эффективности лечения [64, с. 134].

Проведение контрольной рентгенографии органов грудной клетки показано при внебольничной пневмонии только в случае отсутствия эффекта от лечения и развития осложнений [140]. Рентгенография помогает также в прогнозировании исходов болезни [141-143] и проведения дифференциальной диагностики выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с пневмонией клинические проявления [144, 145].

2.3.2 Пульсоксиметрия

Неинвазивный метод измерения процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови (сатурации) проводился посредством пульсоксиметра [146]. Пульсоксиметрия измеряет насыщение гемоглобина крови кислородом, сравнивая абсорбцию разных длин световых волн в пропускающих свет частях тела. Пульсоксиметрия является лучшим доступным методом диагностики и контроля гипоксемии. Пульсоксиметрия улучшает диагностику гипоксемии у детей на 20-30%, в сравнении с оценкой одних лишь клинических симптомов. При правильном применении пульсоксиметрия является надежным инструментом для контроля состояния пациентов без

причинения им дискомфорта; также она является общепринятым стандартом диагностики гипоксемии [147].

Прибор представляет собой микропроцессорное устройство с применением минимального контакта с кожей ребенка. Тонкий световой луч проникает сквозь кожу до капиллярного слоя. Спектр отраженного света изменяется в зависимости от сатурации крови кислородом, что и регистрирует встроенный процессор. Кроме того, регистрируется частота регулярных «мерцаний» спектра вследствие пульсовых сердечных сокращений. Использовался датчик, надеваемый на палец, не требующий механического крепления, во избежание нежелательного давления на ткани.

В процессе измерения оксигенации также происходит фиксирование изменения «толщины» крови в связи с пульсацией артериол. Датчик пульсоксиметра состоит из комбинации светодиодов: один излучает красный цвет, а второй дает поток инфракрасного излучения. С другой стороны прибора находится фотодетектор, определяющий интенсивность попадающего на него светового потока. Помещая палец между светодиодами и фотодетектором, часть излучаемого света поглощается, рассеивается, отражается тканями и кровью, и световой поток, достигающий детектора, ослабляется.

В основе метода использована роль гемоглобина, который, в отличие от тканей, являясь цветным фильтром, дает различное поглощение излучения от двух источников. Гемоглобин в различных своих состояниях имеет разные степени поглощения светового излучения. Так, оксигемоглобин хорошо рассеивает красный цвет и интенсивно поглощает инфракрасное излучение. Тогда как дезоксигемоглобин, имеющий темно-вишневый цвет, плохо задерживает инфракрасные лучи, но хорошо поглощает красный цвет. Становится понятным, какой же поток пройдет через оксигенированную кровь.

Таким образом, используя специальный алгоритм, прибор рассчитывает процентное содержание оксигемоглобина в периферической крови. При этом в зачет идут показатели только пульсирующего кровотока, отражающего насыщение кислородом именно артериальной крови [147, с. 14-18].

Пульсоксиметрия рекомендована для проведения у всех больных детей с внебольничной пневмонией для объективной оценки тяжести заболевания и решения вопроса об объеме лечебных мероприятий [137, с. 6].

2.4 Метод сбора клинического материала

Для исследования мокроты сбор материала проводили не позднее 3 суток с момента поступления в стационар. Детям до 1 года мокроту собирали через зонд аспиратором. Детям старше года, не умеющим отхаркивать мокроту, с путем раздражения области корня языка и задней стенки ватным тампоном, намотанным стерильный шпательем, вызывали кашлевой рефлекс. Этим же тампоном собирали полученную мокроту в стерильную пробирку с плотно закрывающейся крышкой. Мокроту в течени 2 часов с момента взятия транспортировали в бактериологическую лабораторию [148].

Исследование мочи проводилось в соответствии с существующей методикой [149]. После предварительного туалета наружных половых органов ребенка. Ребенка усаживали на колени матери, медицинской сестры, которая затем отбирала мочу ребенка в стерильную емкость в количестве 10-50 мл. Сбор материала проводили в стационаре. Для иммунологического анализа исследование проводили при естественном мочеиспускании с использованием средней утренней порции. Мочу собирали в чистую, стерильную одноразовую емкость для сбора мочи с крышкой. Полученный биологический материал хранили до транспортировки в холодильнике при температуре +4°C - +8°C.

2.5 Микробиологическое исследование мокроты

Учитывая достаточно высокую чувствительность и специфичность, бактериологический метод является одним из основных в диагностике этиологической диагностики внебольничной пневмонии [150]. Простота и точность технология масс-спектрометрической идентификации любых видов микроорганизмов и грибов позволяет определить их наличие в течение нескольких минут (MALDI-TOF MS) [151]. Идентификация микроорганизмов методом матричная лазерная десорбционная ионизация масс-спектрометрия времени полета (MALDI-TOF- MS) – это техническая революция, которая все чаще используется в микробиологических лабораториях. На протяжении более чем 30 лет было показано, что бактерии могут быть идентифицированы на основе их белков [152, 153].

Современные научные исследования доказали, что состав белков, как и липидов бактериальной клетки, детерминирован генетически, что позволяет использовать их для надежной идентификации микроорганизмов. Масс-спектрометрическая идентификация микроорганизмов может быть осуществлена двумя способами: по спектру белков микробов – белковое профилирование (MALDI-TOF MS) и по клеточным липидам – метод газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) и жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ЖХ/МС).

Сущность метода заключается в превращении (с помощью лазерных импульсов) органического вещества микроорганизмов в заряженные частицы – ионы. Этот процесс называется ионизацией. При этом молекулы вспомогательного вещества – матрицы (α-циано-4-гидроксикоричная кислота), и изучаемого микроорганизма (в частности, белки) переходят в газовую фазу, а молекулы матрицы взаимодействуют с белками, перенося на них положительный заряд. Полученные в результате ионизации ионы с помощью электрического поля переносят в газовую фазу вакуумной части масс-спектрометра. В глубоком вакууме анализатора под действием электрического поля ионизированные белки движутся от источника ионизации к детектору с ускорениями, обратно пропорциональными их атомным массам. Так происходит сортировка заряженных ионов по массам (точнее, по отношению массы к заряду, или m/z) по времени пролета ими определенного расстояния. После попадания ионов на детектор и оцифровки результата программа масс-

анализатора оценивает время пролета частиц, строится масс-спектр – график, по оси абсцисс которого находится соотношение m/z , а по оси ординат – количество ионов, зарегистрированных детектором в конкретный момент времени. Полученный масс-спектр сопоставляется со спектрами из базы данных масс-анализатора, и на основании сведений о массах характеристических белков осуществляется идентификация микроорганизмов.

Для проведения MALDI-TOF MS идентификации возбудителей использовалась, соответствующая программа и база данных (Microflex-LT, BiotyperSystem, BrukerDaltonics, Германия).

Выделение и идентификация штаммов возбудителей проводились на базе Лаборатории коллективного пользования Научно-исследовательского центра НАО «Медицинского университета Караганды».

Методика проведения идентификации состоит из этапов подготовки исследуемой чистой культуры микроорганизма и собственно идентификации. При подготовке культуры, на подложке масс-анализатора смешивают идентифицируемые микроорганизмы (взятые из чистой культуры, отдельной колонии, среды обогащения) и раствор матрицы. Для подготовки 24 культур требуется 10 минут, для 96 изолятов – 33 минуты.

На этапе идентификации подготовленную культуру помещают в масс-анализатор и подвергают воздействию лазерных импульсов (ионизация). Далее процесс идентификации осуществляется с помощью масс-спектрометра автоматически, без вмешательства исследователя. Идентификация культуры одного микроорганизма завершается менее чем за 2 минуты. Для идентификации 24 культур требуется 12 минут, для 96 культур – 43 минуты.

Идентификация возбудителей производилась из образцов биоматериала, полученных непосредственно от больных детей.

Получение культур микроорганизмов для проведения МС-идентификации производится на следующих селективных и неселективных питательных средах, разрешенных к применению в РК установленном порядке:

1. Посев мокроты был произведен на кровяной агар с лошадиной кровью, на среду Сабуро количественным методом.
2. Культивирование 0 37градусов, в CO₂ никубаторе 18-24 часа.
3. Идентификация на массспектрометре.
4. Чувствительность к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом по стандарту CL.

Допускается исследование культур, полученных на других питательных средах, а также культур с микроорганизмами на разных фазах роста или выращенных при разных температурах. Наилучшие результаты получаются при использовании условий (среда, фаза роста, температура), идентичных тем, что были использованы для культивирования образцов, использованных для создания референсных записей базы данных. Время культивирования микроорганизмов для проведения идентификации – от 6 ч до нескольких суток для медленно растущих микроорганизмов. Первичная идентификация осуществлялась на основании совокупности культуральных (морфология

колоний на кровяном агаре, наличие альфа-гемолиза), морфологических (грамположительные кокки) и физиологических (отрицательный каталазный тест, чувствительность к оптохину и желчи) свойств. Для окончательной идентификации применялся метод время-пролетной масс-спектрометрии с референсной базой данных, содержащей информацию более чем о 950 клинически значимых видах микроорганизмов [154, 155].

Принцип количественного метода основан на том, что этиологически значимые микроорганизмы содержатся в исследуемом материале в значительно большем количестве, чем микробы, загрязняющие мокроту при ее прохождении через верхние дыхательные пути (критическое число составляет 10^7 - 10^{10}). При культивировании правильно подобранного разведения мокроты можно выделить чистую или почти чистую культуру микроорганизмов, имеющих этиологическое значение.

Для количественного учета микрофлоры мокроты ее гомогенизируют и к 1 мл гомогенизата добавляют 9 мл изотонического раствора хлорида натрия. Из полученной эмульсии готовят десятикратные разведения в 0,1 мл каждого разведения (10-1, 10-2, 10-3 и т.д.) засевают на одну из перечисленных выше плотных питательных сред. После 18-24 ч инкубации при 37°C учитывают обсемененность мокроты, подсчитывая количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл неразведенной мокроты. Одновременно с количественным исследованием можно выделить чистые культуры микроорганизмов и провести их идентификацию [156]. Контроль колонизации микробов проводили с помощью масс-спектрометрии по белковому профилю выделенных культур. Наличие большого количества бактерий (10^5 КОЕ или больше) является признаком того, что среда дыхательных путей предрасполагает к высокому риску развития тяжелой пневмонии.

2.6 Методика определения провоспалительного цитокина MCP-1 в моче посредством иммуноферментного анализа

Содержание цитокина MCP-1 определяли в порциях утренней мочи, с помощью иммуноферментного анализа. В качестве твердой фазы использовали флюоресцентные микрочастицы, конъюгированные с моноклональными антителами к данным цитокинам. Методика проводилась методом иммуноферментного анализа на базе Лаборатории коллективного пользования Научно-исследовательского центра НАО «Медицинского университета Караганды». Набор «human MCP-1 ELISA» предназначен для количественного определения человеческого MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1) в человеческой биологических жидкостях, согласно инструкции. Референтными уровнями MCP-1 в моче считали 96 ± 44 пг/мл.

Исследуемые хемокины (хемотаксические цитокины) представляют собой суперсемейство малых секретлируемых протеинов, функционирующих в качестве межклеточных мессенжеров для контроля миграции и активации лейкоцитов, вовлеченных в воспалительные реакции и иммунитет [157]. Кроме

того, хемокины являются важными медиаторами во многих патологических процессах, таких как аллергическая реакция, хронические воспалительные и аутоиммунные заболевания, злокачественный рост и развитие гематопоэтических клеток [158, 159]. СС-хемокин или моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), также известен как моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор (MCAF). Он охарактеризован как моноцит-специфический хемоаттрактант [160]. Зрелый человеческий белок MCP-1 состоит из 76 аминокислот, получающийся при расщеплении гидрофобного сигнального пептида, состоящего из 99 ак, белка-предшественника. В основном MCP-1 экспрессируется макрофагами в ответ на широкий спектр цитокинов, таких как IL-6, TNF-α и IL-1β, но может, при стимуляции, также продуцироваться и другими различными клетками и тканями, такими как фибробласты, эндотелиальные клетки или клетки различных типов опухолей. Из-за его направленной клеточной специфичности, было постулировано, что MCP-1 играет патогенную роль при множестве различных заболеваний, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарных клеток, включая атеросклероз, ревматоидный артрит и аллергическую реакцию [161]. Повышенные уровни MCP-1 были также выявлены в связи с воспалением кости и болезнью Альцгеймера, а также при ишемии миокарда и вирусной инфекции.

Исследование проводилось в соответствии с протоколом, прилагаемом к диагностической тест-системе. Чаще всего применяют вариант сендвич-ELISA, заключающийся в следующем: один тип МКАТ к определенному цитокину иммобилизуется на внутренней поверхности ячеек планшетов для исследования [162].

Принципы проведения тестирования. В качестве биологической жидкости использовалась моча. Во время исследования были соблюдены всевозможные меры предосторожности, которые необходимы при работе с материалом инфекционной природы: использовались резиновые перчатки; все биологические материалы обрабатывались 6% раствором перекиси водорода (не менее шести часов). Для заготовки растворов и проведения анализа использовались чистая мерная посуда и автоматические пипетки с погрешностью измерения объемов не более 5%. Сыворотки подвергались центрифугированию в течение 10-15 минут при 3000 об/мин перед исследованием.

Микропланшетные ячейки покрыты против антителам поликлонального специфического человеческого MCP-1. Лунки заполняют исследуемым материалом, нанося его в разные лунки с дробным разбавлением (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32 и т.д.), после чего выдерживают около 30 минут для связывания. При наличии в образцах антитела, комплементарных нанесенному антигену, образуются прочные комплексы. Содержимое из лунок удаляют трехкратной промывкой буфером и несвязавшийся материал удаляется при промывке. Затем иммобилизованные комплексами антитела – MCP-1 в ячейки добавляется пероксидаза человека маркированные ферментами MCP-1 антитела. Второй

этап после инкубации и промывки ячейкам добавлялись антитела HRP конъюгированную связанную субстратную жидкость, вступая в реакцию окрашивается в темно-голубой цвет. Реакция останавливалась с добавлением кислой жидкости и абсорбция полученной жидкости спектрофотометрическим методом измерялся продолжительностью волны 450 нм. Абсорбция напрямую связана с концентрацией МСР-1 на первом этапе пропорционально.

Процедура проведения анализа. В каждую ячейку добавлялся 100 мкл для перемешивания соответствующий стандарт, контроль, шаблон и буфер. Затем в орбитальном шейкере 30 минут при комнатной температуре со скоростью 300 об/мин инкубировался. Микропланшетные ячейки 3 раза мыли буфером для промывки. После промывки стрипы уложили в чистую фильтрованную бумагу. На каждую ячейку добавляют 100 мкл субстрат жидкости. Закрывают микропланшет с фольгой из алюминия. Инкубация происходила при температуре 37°C перемешивая каждые 10 мин. Остановка реакции производилась посредством добавления стоп - реагента в количестве 100 мкл в каждую лунку. После этого с помощью спектрофотометра производился замер оптической плотности (ОП) не позднее 10-15 минут после остановки реакции. Оптическую плотность измеряли в двухволновом режиме: основной фильтр – 450 нм, референс-фильтр – в диапазоне 620-650 нм. Выведение спектрофотометра на нулевой уровень («бланк») осуществляли по воздуху.

Для измерения уровней интерлейкинов в исследуемом материале производили построение калибровочного графика в координатах: ось абсцисс – концентрация (пг/мл); ось ординат – значение оптической плотности образца. Для этого значение ОП, определенное в каждом стандартном растворе, откладывали на миллиметровой бумаге. По полученным точкам проводили калибровочную кривую, соединяя их отрезками. Для определения концентрации МСР-1 в анализируемых пробах на оси ординат отмечали значение ОП анализируемого образца. Проводили прямую до пересечения с калибровочной кривой, от полученной точки пересечения опускали перпендикуляр на ось абсцисс. Точка пересечения и являлась искомым значением концентрации в анализируемой пробе.

2.7 Методы статистической обработки

Расчеты и оценка полученных результатов выполнены на IBM – совместимом компьютере с операционной системой Windows XP с использованием пакета программ «MS Excel 2017» (Microsoft), пакета статистической обработки данных SPSS 12.0.2 и «Statistica, 20» Статистический анализ проводился с использованием пакета STATISTICA. Относительная частота встречаемости признака в различных группах (доля) p определялась следующим образом:

$$p = \frac{k}{n} \text{ (может быть в \%)},$$

где k – число случаев интересующего признака;
 n – объем выборки.

Поскольку p определяется по выборке, она отражает генеральную долю с некоторой ошибкой:

$$m_p = \sqrt{\frac{p \times (1 - p)}{n}}$$

Доверительный интервал для доли лежит в пределах:

$$\text{от } p - t_\alpha \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad \text{до } p + t_\alpha \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

где t_α – критическое значение двустороннего t -критерия Стьюдента для заданного α и $(n_1 + n_2 - 2)$ степеней свободы

Для сравнения относительной частоты встречаемости признака в различных независимых совокупностях использовался критерий z :

$$z = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{m_{p1}^2 + m_{p2}^2}}$$

Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Количественные данные представлены как Me (медиана), Q1 (L-квартиль, или lowerquartilepoint) и Q3 (U-квартиль, или upperquartilepoint). Рассчитывали критерий Краскела-Уоллеса (Kruskall W., Wallis W.A.) Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена, который является мерой связи между признаками. Он лежит в пределах от 0 до (таблица 5).

Таблица 5 – Непараметрический коэффициент корреляции Спирмена

Значение коэффициента	Интерпретация
$0 < r \leq 0,2$	Очень слабая связь
$0,2 < r \leq 0,5$	Слабая связь
$0,5 < r \leq 0,7$	Средняя связь
$0,7 < r \leq 0,9$	Сильная связь
$0,9 < r \leq 1$	Очень сильная связь

Если коэффициент $r > 0$ (положительный) то связь между признаками прямая, т.е. при увеличении одного признака, другой также увеличивается.

Если коэффициент $r < 0$ (отрицательный) то связь между признаками обратная, т.е. при увеличении одного признака, другой уменьшается.

Статистическая значимость коэффициента проверялась по критерию Стьюдента. Статистически значимыми считались связи на при $p < 0,05$.

Для разработки математической модели использовалась логистическая регрессия. Логистическая регрессия используется, когда зависимая величина является качественной номинальной или ординальной (порядковой) и на ее исход влияют независимые переменные различного характера (качественные и/или количественные). Фактически оценивается вероятность принять одну из категорий зависимого признака под влиянием изучаемых признаков. Логит этой вероятности – натуральный логарифм отношения вероятности «положительный эффект» (p) к вероятности «отрицательный эффект» ($1-p$):

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p}$$

Величина $\text{logit}(p)$ является непрерывной и принимает значения в интервале от 0 до 1 (от «отрицательного эффекта» к «положительному эффекту»).

Процедура логистической регрессии заключается в создании и оценке уравнения вида:

$$\text{logit}(p) = y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots \quad (1)$$

где x_1, x_2, x_3 , – независимые переменные;

b_0 и b_1, b_2, b_3, \dots – постоянные коэффициенты

Тогда вероятность «положительного эффекта»

$$p = \frac{1}{1+e^{-y}} \quad (2)$$

Для прогнозирования в формулу (1) подставляем коэффициенты b и значения признаков обследуемого пациента и вычисляем величину y . Далее по формуле (2) вычисляем величину p .

Если $p > 0.5$ то более вероятно нетяжелое течение заболевания.

Если $p < 0.5$ то более вероятно тяжелое течение заболевания.

Если $p = 0.5$ то оба состояния равновероятны.

3 АНАЛИЗ ПРИЧИН НАРУШЕННОЙ ИММУНИЗАЦИИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ У ДЕТЕЙ

Проведено изучение листов информированного согласия или мотивированных отказов законных представителей детей на проведение им вакцинации. Дети были разделены на две группы. В первую группу включены дети (n=263) с отказами от вакцинации, во вторую группу - с медицинскими противопоказаниями (n=246). Доверительный интервал (ДИ) рассчитан с заданным p-level 0,05.

Среди причин отказов от вакцинации преобладают недоверие законных представителей детей к применяемым вакцинам (39,9% (95% CI 32,4-47,4)) и отказы по религиозным причинам (28,8% (95% CI 21,9-35,8)) (таблица 6). Достаточно высока доля отказов (17,8%), связанная с недостаточным информированием родителей о важности и необходимости проведения вакцинации пневмококковой вакциной.

Таблица 6 – Структура причин отказов от проведения пневмококковой вакцинации

Причины отказа	Количество отказов от вакцин, n=263	Относительная доля (95% CI)
Недоверие к вакцинам	105	39,9 (32,4-47,4)
Недостаточное информирование родителей	47	17,8 (11,9-23,7)
Религиозные причины	76	28,8 (21,9-35,8)
Иные убеждения	35	13,5 (8,3-18,7)
Всего	263	100

Среди заболеваний, указанных в амбулаторной карте, в качестве временных противопоказаний к вакцинации, ведущее место заняли ОРВИ (таблица 7). В то же время, при анализе клинических проявлений, данных в ф.112, сведений, указывающих на проявлении средней и тяжелой степени в соответствии с приказом выявлено не было. Это имело место и при других заболеваниях, где также не было достаточных данных (или оснований) для формирования противопоказаний, в том числе, временных, для проведения вакцинации в соответствии с нормативными документами в области педиатрии и вакцинации [163, 164].

Таблица 7 – Структура причин временных противопоказаний для проведения вакцинации

Причины медицинского отвода	Количество отводов от вакцинации (n=246)	Относительная доля (95% CI)
1	2	3
ОРВИ	61	24,7 (17,7-31,7)

Продолжение таблицы 7

1	2	3
Острая пневмония средней степени тяжести	20	8,2 (3,8-12,7)
Острая пневмония тяжелой степени тяжести	27	10,9 (5,8-16,0)
ВПС	13	5,5 (1,8-9,2)
ДЦП, Спастическая диплегия	10	4,1 (0,9-7,3)
ППЭП, синдром двигательных нарушений	64	26 (18,9-33,1)
Анемия средней степени тяжести	15	6,2 (2,3-10,1)
Атопический дерматит	24	9,6 (4,8-14,4)
Тимомегалия	12	4,8 (1,3-8,3)
Всего	246	100

Сравнительный анализ причин несвоевременной вакцинации показал преобладание отказов от вакцинации над количеством временных противопоказаний (соответственно 52,7 и 47,2%). Среди временных противопоказаний преобладали ОРВИ без указания степени тяжести заболевания, со сроком их проведения более 4 недель (рисунок 2).

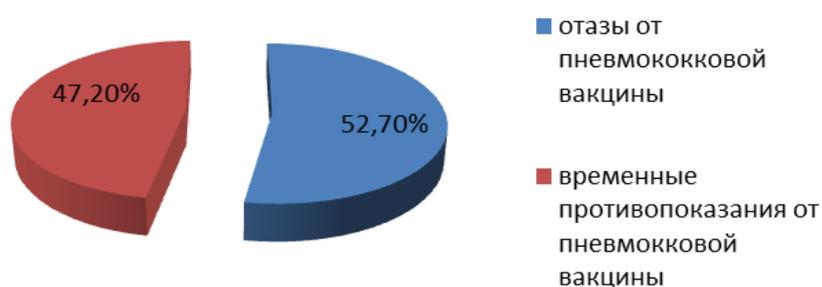


Рисунок 2 – Результаты причин несвоевременной вакцинации

Отказы от вакцинации в описанных случаях составили 52,7%, временные противопоказания, общие для всех видов вакцин – 47,2%. Доля отказов от вакцинации оказалась выше в наших исследованиях. Среди основных причин отказов от вакцинации превалирует недоверие к вакцинам - (39,9% (95% CI 32,4-47,4)). Кроме того, значимую долю представляют: недостаточное информирование родителей – (17,8% (95% CI 11,9-23,7)), религиозные причины - (28,8% (95% CI 21,9-35,8)), иные убеждения – (13,5% (95% CI 8,3-18,7)). Среди причин временных противопоказаний от вакцинации ОРВИ составила (24,6% (95% CI 17,7-31,7)), пневмония средней степени тяжести (8,2% (95% CI 3,8-12,7)), пневмония тяжелой степени тяжести (10,9% (95% CI 5,8-16,0)), ВПС (5,4% (95% CI 1,8-9,2)), ДЦП, спастическая диплегия (4,1% (95% CI 0,9-7,3)), ППЭП, синдром двигательных нарушений (26% (95% CI 18,9-33,1)), Анемия средней степени тяжести (6,16% (95% CI 2,3-10,1)), атопический дерматит (9,6% (95% CI 4,8-14,4)), тимомегалия (4,8% (95% CI 1,3-8,3)).

Таким образом, выявлено преобладание отказов от вакцинации, а также недостаточное обоснование наложения временных противопоказаний, которое на фоне неполного информирования родителей детей о необходимости проведения вакцинации обуславливает нарушение графика иммунизации детей против пневмококковой вакцины.

4 МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ ДЕТЕЙ

Для установления этиологии ВП в нашей работе у всех детей проводилось микробиологическое исследование до антибактериальной терапии. В качестве материала для микробиологического исследования использовалась мокрота, собранная с соблюдением стандартных требований. [149 с. 143-150]. Всего было обследовано 162 детей с установленным диагнозом «внебольничная пневмония» различной локализации.

Результаты выделенных штаммов микроорганизмов из мокроты вакцинированных детей от 2 месяцев до 1 года с тяжелой пневмонией (таблица 8) свидетельствуют о преобладании микст инфекции: *Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus aureus* – 19,04% (95% CI 0;60,01), (p=0,032), *Klebsiella pneumoniae* + *Streptococcus pneumoniae* – 9,52% (95% CI 0;52,81), *Streptococcus beta hemolytic group B* + *Streptococcus pneumoniae* – 9,52% (95% CI 0;52,81). Грамположительная флора имела одинаковые значения: *Streptococcus beta hemolytic group B* – 9,5% (95% CI 0;52,81), *Staphylococcus aureus* – 9,5% (95% CI 0;52,81). У детей данной группы частота выявления *Streptococcus pneumoniae* – 9,5% (95% CI 0;52,81) не отличалась от показателей данной группы. Грамотрицательная флора была представлена также в виде *Klebsiella oxytoca* – 9,5% (95% CI 0;52,81), *Escherichia coli* – 4,76% (95% CI 0;49,17). В данной группе микст -инфекция *Streptococcus pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa* выявлен в 4,76% (95% CI 0;49,17) случаев.

У детей с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции в микробиологической картине ведущее место занял *Streptococcus pneumoniae* – 40% (95% CI 0;72,73)(p=0,037). Среди представителей грамположительной флоры преобладали *Staphylococcus aureus* – 15% (95% CI 0;52,81) и *Staphylococcus haemolyticus* – 10% (95% CI 0;54,4). В результатах исследований данной группы грамотрицательная флора была представлена *Enterobacter aerogens* – 10% (95% CI 0;54,4), *Escherichia coli* – 15% (95% CI 0;52,81), *Pseudomonas aeruginosa* – 5%(95% CI 0;50,62). Микст инфекция *Streptococcus pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa* имела место в 5% (9% CI 0;50,62) случаев.

Таким образом, в группе у вакцинированных детей этиологически значимый возбудитель был идентифицирован у 42,9% (95% CI 8,45;77,27) (p=0,003) больных детей. Они были представлены микст инфекцией *Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus aureus* – 19,04% (95% CI 0;60,01), (p=0,032), в то время как у детей с нарушением иммунизации преобладал *Streptococcus pneumoniae* – 40% (95% CI 0;72,73) (p=0,037) (таблица 8).

Таблица 8 – Структура возбудителей тяжелой пневмонии у детей от 2 мес. - 1 года

Возбудитель	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, n=21			Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, n=20			p
	абсолютное число	относительная доля (%)	95% ci	абсолютное число	относительная доля (%)	95% ci	
Грамположительная флора	6	28,57	(0;67,04)	13	65	(30,4;89,6)	0,029*
Streptococcus	4	19,04	(0;60,01)	8	40	(0;72,73)	0,031*
Streptococcus pneumoniae	2	9,5	(0;52,81)	8	40	(0;72,73)	0,027*
Streptococcus beta hemolytic group B	2	9,5	(0;52,81)	0	0	0	0,145
Staphylococcus	2	9,5	(0;52,81)	5	25	(0;52,63)	0,360
Staphylococcus aureus	2	9,5	(0;52,81)	3	15	(0;58,15)	0,595
Staphylococcus haemolyticus	0	0		2	10	(0;54,4)	0,144
Грамотрицательная	6	28,55	(0;67,04)	6	30	(0;72,73)	0,560
Klebsiella oxytoca	2	9,5	(0;52,81)	0	0	0	0,145
Enterobacter aerogens	0	0	0	2	10	(0;54,4)	0,144
Klebsiella pneumoniae	3	14,29	(0;56,44)	0	0	0	0,069
Escherichia coli	1	4,76	(0;49,17)	3	15	(0;58,15)	0,139
Pseudomonas aeruginosa	0	0		1	5	(0;50,62)	0,311
Микст инфекция	9	42,9	(8,45;77,27)	1	5	(0;50,62)	0,003*
Сочетанный Streptococcus pneumoniae + Pseudomonas aeruginosa	1	4,76	(0;49,17)	1	5	(0;50,62)	0,972
Streptococcus beta hemolytic group B + Streptococcus pneumoniae	2	9,52	(0;52,81)	0	0	0	0,145
Streptococcus pneumoniae + Staphylococcus aureus	4	19,04	(0;60,01)	0	0	0	0,032*
Klebsiella pneumoniae + Streptococcus	2	9,52	(0;52,81)	0	0	0	0,145

pneumoniae							
* – различия статистически значимы (p<0,05)							

При внебольничной пневмонии для мокроты клинически значимым числом является 10 в 5-10 в 7 КОЕ/мл.

При тяжелой внебольничной пневмонии у вакцинированных детей против пневмококковой инфекции от 2 мес. до 1 года наблюдалось количественное увеличение грамотрицательной микрофлоры, в том числе *Klebsiella pneumoniae* в 14,29% до 10⁵ КОЕ/мл, микст инфекции, доля которых в среднем составила 42,9% штаммов до 10³КОЕ/мл (таблица 9).

Таблица 9 – Титр возбудителей тяжелой пневмонии у детей от 2 мес. - 1 года

Возбудитель	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, n=21		Относительная доля (%)	Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, n=20		Относительная доля (%)
	абсолютное число	титр КОЭ/мл		абсолютное число	КОЭ/мл	
Грамположительная флора	6	10 ⁴	28,57	13	10 ⁷	65
<i>Streptococcus</i>	4	10 ⁴	19,04	8	10 ⁷	40
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	10 ⁴	9,5	8	10 ⁷	40
<i>Streptococcus beta hemolytic group B</i>	2	10 ⁴	9,5	0	0	0
<i>Staphylococcus</i>	2	10 ⁴	9,5	5	10 ⁶	25
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	10 ⁴	9,5	3	10 ⁶	15
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0	0	2	10 ⁵	10
Грамотрицательная	6	10 ⁴	28,55	6	10 ⁶	30
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	10 ⁴	9,5	0	0	0
<i>Enterobacter aerogens</i>	0	0	0	2	10 ⁶	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	10 ⁵	14,29	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	1	10 ⁴	4,76	3	10 ⁵	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	1	10 ⁶	5
Микст инфекция	9	10 ³	42,9	1	10 ³	5
Сочетанный <i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	10 ⁴	4,76	1	10 ³ + 10 ³	104
<i>Streptococcus beta hemolytic group B</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	10 ³ + 10 ³	9,52	0	0	0
<i>Streptococcus</i>	4	10 ³	19,04	0	0	0

pneumoniae + Staphylococcus aureus		+ 10 ³				
Streptococcus pneumoniae + Klebsiella pneumoniae	2	10 ³ +	9,52	0	0	0

У детей с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции обнаружено значительное увеличение количества представителей рода стрептококков (*Streptococcus pneumoniae*) составило 10⁷ КОЕ/мл у 40% обследованных, что определяло степень тяжести внебольничной пневмоний у детей (таблица 9).

Результаты исследований в группе вакцинированных детей от 2 месяцев до 1 года с нетяжелой пневмонией указывают на преобладание грамотрицательной флоры (таблица 10): *Enterobacter aerogens* – 20% (95% CI 0;61,72), *Acinetobacter baumannii* – 15% (95% CI 0;58), *Haemophilus influenzae* – 10% (95% CI 0;54,25), *Escherichia coli* – 10% (95% CI 0;54,25), а также *Haemophilus influenzae* – 10% (95% CI 0;54,25), *Escherichia coli* – 10% (95% CI 0;54,25). Грамположительная флора: в виде *Streptococcus beta hemolytic* выявлена в данной группе в 10% (95% CI 0;54,25) случаев, *Streptococcus beta-hemolytic group B* – 5% (95% CI 0;50,46), *Staphylococcus aureus* – 5% (95% CI 0;50,46). Другие представители грамотрицательной флоры, такие как *Pseudomonas aeruginosa* выявлены в 5% (95% CI 0;50,46), *Proteus mirabilis* – 5% (95% CI 0;50,46). Кроме того, выявлены также представители грибковой флоры: *Candida albicans* – 10% (95% CI 0;54,25), *Candida dublinensis* – 5% (95% CI 0;50,46).

Таким образом, в группе вакцинированных детей выявлено преобладание грамотрицательной флоры, в частности *Enterobacter aerogens* – 20% (95% CI 0;61,72).

Как видно из таблицы, в группе детей с нарушением иммунизации: в грамположительной флоре преобладает *Streptococcus pneumoniae* – 15% (95% CI 0;58,15), *Staphylococcus haemolyticus* – 10% (95% CI 0;54,4), *Staphylococcus aureus* – 5% (95% CI 0;50,62). Среди грамотрицательной флоры лидирующее место занимают *Acinetobacter baumannii* – 15% (95% CI 0;58), и *Enterobacter aerogens* – 15% (95% CI 0;58), другие представители данной группы – *Escherichia coli* выявлены в 10% (95% CI 0;50,62), *Proteus mirabilis* – 10% (95% CI 0;54,4), *Stenotrophomonas maltophilia* – 10% (95% CI 0;54,4) случаев. Грибы рода *Candida albicans* обнаружены в 15% (95% CI 0;58,15) случаев.

Таким образом, в группе детей с нарушением иммунизации преобладает *Staphylococcus pneumoniae* – 15% (95% CI 0;58,15), а также грамотрицательная флора: *Enterobacter aerogens* – 15% (95% CI 0;58), *Acinetobacter baumannii* – 15% (95% CI 0;58) (таблица 10).

Таблица 10 – Структура возбудителей нетяжелой пневмонии у детей от 2 мес. - 1 года

Возбудитель	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, n=20			Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, n=20			p
	абсолютное число	относительная доля (%)	95% CI	абсолютное число	относительная доля (%)	95% CI	
Грамположительная флора	4	20%	(0;61,72)	6	25%	(0;65,53)	0,207
Streptococcus	3	15%	(0;58)	3	15%	(0;58)	1,000
Streptococcus pneumoniae	0	0		3	15%	(0;58,15)	0,134
Streptococcus beta hemolytic group B	1	5%	(0;50,46)	0	0	0	0,300
Staphylococcus beta hemolytic	2	10%	(0;54,25)	0	0	0	0,135
Staphylococcus	1	5%	(0;50,46)	3	15%	(0;58,15)	1,000
Staphylococcus aureus	1	5%	(0;50,46)	1	5%	(0;50,62)	0,139
Staphylococcus haemolyticus	0	0		2	10%	(0;54,4)	0,144
Грамотрицательная	13	65%	(17,02;82,98)	11	55%	(0;51,79)	0,067
Enterobacter aerogens	4	20%	(0;61,72)	3	15%	(0;58)	1,000
Haemophilus influenzae	2	10%	(0;54,25)	0	0	0	0,135
Escherichia coli	2	10%	(0;54,25)	1	5%	(0;50,62)	0,067
Acinetobacter baumannii	3	15%	(0;58)	3	15%	(0;58)	1,000
Pseudomonas aeruginosa	1	5%	(0;50,46)	0	0	0	0,300
Proteus mirabilis	1	5%	(0;50,46)	2	10%	(0;54,4)	0,067
Stenotrophomonas maltophilia	0	0		2	10%	(0;54,4)	0,144
Дрожжевые грибы	3	15%	(0;58)	3	15%	(0;58,15)	1,000
Candida albicans	2	10%	(0;54,25)	3	15%	(0;58,15)	0,631
Candida dublinensis	1	5%	(0;50,46)	0	0	0	0,300

В группе вакцинированных детей в возрасте от 2 мес. до 1 года.

Streptococcus beta hemolytic group B до 10^4 КОЕ/мл у 5% лиц ($p < 0,05$), представителей рода стафилококков - до 10^3 КОЕ/мл в 5% случаев. Грамотрицательная флора до 10^3 КОЕ/мл соответственно у 65% случаев.

У детей с нарушением иммунизации Streptococcus pneumoniae определялась в количестве 10^4 КОЕ/мл в 15% случаев (таблица 11).

Таблица 11 – Титр возбудителей нетяжелой пневмонии у детей от 2 мес. -1 года

Возбудитель	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, n=20			Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, n=20		
	абсолютное число	КОЭ/мл	относительная доля (%)	абсолютное число	КОЭ/мл	относительная доля (%)
Грамположительная флора	4	10 ³	20	6	10 ⁴	25
Streptococcus	3	10 ³	15	3	10 ⁴	15
Streptococcus pneumoniae	0	0	0	3	10 ⁴	15
Streptococcus beta hemolytic group B	1	10 ⁴	5	0	0	0
Staphylococcus beta hemolytic	2	10 ³	10	0	0	0
Staphylococcus	1	10 ³	5	3	10 ³	15
Staphylococcus aureus	1	10 ³	5	1	10 ³	5
Staphylococcus haemolyticus	0	0	0	2	10 ⁴	10
Грамотрицательная	13	10 ³	65	11	10 ³	55
Enterobacter aerogens	4	10 ³	20	3	10 ³	15
Haemophilus influenzae	2	10 ³	10	0	0	0
Escherichiacoli	2	10 ³	10	1	10 ³	5
Acinetobacter baumannii	3	10 ³	15	3	10 ³	15
Pseudomonas aeruginosa	1	10 ⁴	5	0	0	0
Proteus mirabilis	1	10 ³	5	2	10 ³	10
Stenotrophomonas maltophilia	0	0	0	2	10 ³	10
Грибы	3	10 ³	15	3	10 ³	15
Candida albicans	2	10 ³	10	3	10 ³	15
Candida dublinensis	1	10 ³	5	0	0	0

Микробиологическая картина в групп вакцинированных детей в возрасте от 1 года до 3 лет с тяжелой пневмонии указывает на преобладание таких возбудителей грамположительной флоры, как : Streptococcus pyogenes – 14,29% (95% CI 0;56,44) и Staphylococcus aureus– 9,52% (95% CI 0;52,81). Streptococcus Pneumoniae в этой группе был выявлен лишь в 4,76% (95% CI 0;49,17), что вполне объяснимо с учетом проведенной вакцинации. Обращает внимание высокая частота микробных агентов грамотрицательной флоры, в особенности Mycoplasma pneumoniae – 14,29% (95%CI 0;56,44), а также Haemophilus influenzae – 14,29% (95% CI 0;56,44). Достаточно высока частота микст инфекций в исследуемой группе, в частности таких, как Klebsiella pneumoniae + Streptococcus pneumoniae – 19,05% (95%CI 0;60,01), Haemophilus influenza + Streptococcus pneumoniae – 14,29% (95% CI 0;56,44), выявлены и другие сочетания инфекционных агентов, но в меньшей степени: Streptococcus

pneumoniae + Pseudomonas aeruginosa – 4,76% (95% CI 0;49,17), Streptococcus beta hemolytic group B + Streptococcus pneumoniae – 4,76% (95% CI 0;49,17).

Как показали результаты исследований, в группе вакцинированных детей преобладают микст - инфекции - 42,86% (95% CI 80;67,04) (p=0,014) (таблица 12).

При анализе показателей микробной флоры в группе детей с нарушением иммунизации отчетливо преобладает Streptococcus pneumoniae –35% (95% CI 0;72,73) (p=0,013), обнаружены также и другие представители грамположительной флоры: Streptococcus pyogenes – 15% (95% CI 0;58,15), Staphylococcus aureus– 10% (95% CI 0;54,4). Среди представителей грамотрицательной флоры обнаружены Mycoplasma pneumoniae – 15% (95% CI 0;58,15), Klebsiella pneumoniae – 10% (95% CI 0;54,4). Доля выявленных микст инфекций в данной группе оказалась невысокой. Streptococcus beta hemolytic group B + Streptococcus pneumoniae – 5% (95% CI 0;50,62), Klebsiella pneumoniae + Streptococcus pneumoniae – 5% (95% CI 0;50,62).

Таблица 12 – Структура возбудителей тяжелой пневмонии у детей от 1 года -3 лет

Возбудитель	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, n=21			Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, n=20			p
	абсолютное число	относительная доля (%)	95% CI	абсолютное число	относительная доля (%)	95% CI	
1	2	3	4	5	6	7	8
Грамположительная флора	6	28,57	(0;67,04)	12	60	(30,4;89,6)	0,039*
Streptococcus	4	19,04	(0;60,01)	10	50	(0;82,85)	0,014*
Streptococcus pneumoniae	1	4,76	(0;49,17)	7	35	(0;72,73)	0,013*
Streptococcus pyogenes	3	14,29	(0;56,44)	3	15	(0;58,15)	0,949
Staphylococcus	2	9,5	(0;52,81)	2	10	(0;54,4)	0,959
Staphylococcus aureus	2	9,52	(0;52,81)	2	10	(0;54,4)	0,959
Грамотрицательная	6	28,58	(0;67,04)	6	30	(0;69,16)	0,920
Klebsiella pneumoniae	0	0		2	10	(0;54,4)	0,144
Haemophilus influenzae	3	14,29	(0;56,44)	1	5	(0;50,62)	0,311
Mycoplasma pneumoniae	3	14,29	(0;56,44)	3	15	(0;58,15)	0,949
Микст инфекция	9	42,86	(8,45;77,27)	2	10	(0;54,4)	0,014*
Сочетанный Streptococcus pneumoniae + Pseudomonas aeruginosa	1	4,76	(0;49,17)	0	0	0	0,312

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6	7	8
Streptococcus beta hemolytic group B + Streptococcus pneumoniae	1	4,76	(0;49,17)	1	5	(0;50,62)	0,972
Haemophilus influenza + Streptococcus pneumoniae	3	14,29	(0;56,44)	0	0	0	0,069
Klebsiella pneumoniae + Streptococcus pneumoniae	4	19,05	(0;60,01)	1	5	(0;50,62)	0,162
* – различия статистически значимы (p<0,05)							

Таким образом, в группе детей с нарушением иммунизации выявлено существенное преобладание Streptococcus pneumoniae –35% (95% CI 0;72,73) (p=0,013) (таблица 12).

Количество граположительной флоры обследованных нами вакцинированных детей от 1 года до 3 лет при тяжелой внебольничной пневмонии в 10⁶ КОЕ/мл. Грамотрицательная флора до 10⁶ КОЕ/мл у 28,58% случаев. Микст инфекция представлена в от 3,0 КОЕ/мл до 4,0 КОЕ/мл в 42,86% случаев.

У детей с нарушением иммунизации преобладали Streptococcus от 6,0 КОЕ/мл до 7,0 КОЕ/мл в 50% случаев, Streptococcus pneumoniae 10⁷ КОЕ/мл у 35% (таблица 13).

Таблица 13 – Титр возбудителей тяжелой пневмонии у детей от 1 года - 3 лет

Возбудитель	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, n=21			Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, n=20		
	абсолютное число	КОЭ/мл	относительная доля (%)	абсолютное число	КОЭ/мл	относительная доля (%)
1	2	3	4	5	6	7
Грамположительная флора	6	10 ⁶	28,57	12	10 ⁷	60
Streptococcus	4	10 ⁵	19,04	10	10 ⁷	50
Streptococcus pneumoniae	1	10 ⁵	4,76	7	10 ⁷	35
Streptococcus pyogenes	3	10 ⁵	14,29	3	10 ⁶	15
Staphylococcus	2	10 ⁵	9,5	2	10 ⁷	10
Staphylococcus aureus	2	10 ⁵	9,52	2	10 ⁷	10
Грамотрицательная	6	10 ⁶	28,58	6	10 ⁶	30
Klebsiella pneumoniae	0	0	0	2	10 ⁶	10
Haemophilus influenzae	3	10 ⁶	14,29	1	10 ⁷	5
Mycoplasma pneumoniae	3	10 ⁶	14,29	3	10 ⁶	15

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6	7
Микст инфекция	9	10 ³	42,86	2	10 ³	10
Сочетанный Streptococcus pneumoniae + Pseudomonas aeruginosa	1	10 ³ + 10 ³	4,76	0	0	0
Streptococcus beta hemolytic group B + Pseudomonas aeruginosa	1	10 ³ + 10 ³	4,76	1	10 ³ + 10 ³	5
Haemophilus influenza + Streptococcus pneumoniae	3	10 ³ + 10 ³	14,29	0	0	0

При изучении микробиологической картины в группе детей с нетяжелой пневмонией у вакцинированных детей от 1 года 3 лет выявлено, что преобладает грамотрицательная флора (таблица 14): *Enterobacter aerogens* – 20% (95% CI 0;59,57) и *Stenotrophomonas maltophilia* – 15% (95% CI 0;55,61). В меньшей степени обнаружена грамположительная флора: *Streptococcus pyogenes* – 10% (95% CI 0;51,97), *Streptococcus beta hemolytic* – 10% (95% CI 0;51,97), *Staphylococcus aureus* – 5% (95% CI 0;48,12), *Staphylococcus haemolyticus* – 5% (95% CI 0;48,12). Примерно одинаковые значения других представителей грамотрицательной флоры: *Klebsiella oxytoca* – 10% (95% CI 0;51,97), *Klebsiella pneumoniae* – 10% (95% CI 0;51,97), *Acinetobacter baumannii* – 10% (95% CI 0;51,97), *Proteus mirabilis* – 5% (95% CI 0;48,12),

Таким образом, в данной преобладает грамотрицательная флора: *Enterobacter aerogens* – 20% (95% CI 0;59,57) и *Stenotrophomonas maltophilia* – 15% (95% CI 0;55,61) (таблица 14).

В группе детей с нарушением иммунизации преобладали *Streptococcus beta-haemolytic group B* – 15% (95% CI 0;55,61) и *Proteus mirabilis* – 15% (95% CI 0;55,61) (p=0,001). Грамположительная флора была представлена: *Streptococcus pneumoniae* – 10% (95% CI 0;51,79) (p=0,000), *Staphylococcus aureus* – 10% (95% CI 0;51,79), *Staphylococcus haemolyticus* – 10% (95% CI 0;51,79). Среди представителей грамотрицательной флоры были обнаружены: *Escherichia coli* – 10% (95% CI 0;51,79) (p=0,000), *Acinetobacter baumannii* – 10% (95% CI 0;51,97), *Klebsiella oxytoca* – 5% (95% CI 0;47,93), *Enterobacter aerogens* – 5% (95% CI 0;47,93) (p=0,000), *Stenotrophomonas maltophilia* – 5% (95% CI 0;48,12) (p=0,001). Грибы: *Candida albicans* были выявлены в 5% (95% CI 0;47,93) (p=0,000). Как указывают результаты исследований, в данной группе преобладали *Streptococcus beta hemolytic group B* – 15% (95% CI 0;55,61) и *Proteus mirabilis* – 15% (95% CI 0;55,61) (p=0,001) (таблица 14).

Таблица 14 – Структура возбудителей нетяжелой пневмонии у детей от 1 - 3 лет

Возбудитель	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, n=20			Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, n=20			p
	абсолютное число	относительная доля (%)	95% CI	абсолютное число	относительная доля (%)	95% CI	
Грамположительная флора	6	30	(0;77,05)	9	45	(0;75,78)	0,068
Streptococcus	4	20	(0;59,57)	5	25	(0;65,53)	0,207
Streptococcus pneumoniae	0			2	10	(0;51,79)	0,000*
Streptococcus pyogenes	2	10	(0;51,97)	0	0	0	0,000*
Streptococcus beta hemolytic group B	0			3	15	(0;55,61)	0,000*
Streptococcus beta hemolytic	2	10	(0;51,97)	0	0	0	0,000*
Staphylococcus	2	10	(0;51,97)	4	20	(0;42,53)	0,067
Staphylococcus aureus	1	5	(0;48,12)	2	10	(0;51,79)	0,067
Staphylococcus haemolyticus	1	5	(0;48,12)	2	10	(0;51,79)	0,067
Грамотрицательная	14	70	(18,02;93,98)	10	50	(0;82,85)	0,034*
Klebsiella oxytoca	2	10	(0;51,97)	1	5	(0;47,93)	1,000
Enterobacter aerogens	4	20	(0;59,57)	1	5	(0;47,93)	0,000*
Klebsiella pneumoniae	2	10	(0;51,97)	0	0	0	0,000*
Escherichiacoli	0	0		2	10	(0;51,79)	0,000*
Acinetobacter baumannii	2	10	(0;51,97)	2	10	(0;51,97)	1,000
Proteus mirabilis	1	5	(0;48,12)	3	15	(0;55,61)	0,001*
Stenotrophomonas maltophilia	3	15	(0;55,61)	1	5	(0;48,12)	0,001*
Грибы	0	0		1	5	(0;47,93)	0,000*
0	0	0		1	5	(0;47,93)	0,000*

* – различия статистически значимы (p<0,05)

При нетяжелой внебольничной пневмоний у вакцинированных детей грамположительная флора в 10³ КОЕ/мл у 30% случаев, грамотрицательных в 10³КОЕ/мл у 70% детей.

Количество грамположительная флора у детей с нарушением иммунизации в 10^4 КОЕ/мл у 70% случаев.

Данные проведенных исследований показали, что у детей при внебольничной пневмоний количество колонизации влияет на степень тяжести заболевания (таблица 15).

Таблица 15 – Титр возбудителей нетяжелой пневмонии у детей от 1 года -3 лет

Возбудитель	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, n=20			Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, n=20		
	абсолютное число	относительная доля (%)	КОЭ/мл	абсолютное число	относительная доля (%)	КОЭ/мл
Грамположительная флора	6	30	10^3	9	45	10^4
Streptococcus	4	20	10^3	5	25	10^4
Streptococcus pneumoniae	0		0	2	10	10^4
Streptococcus pyogenes	2	10	10^4	0	0	0
Streptococcus beta hemolytic group B	0		0	3	15	10^3
Streptococcus beta hemolytic	2	10	10^{3*}	0	0	0
Staphylococcus	2	10	10^3	4	20	10^3
Staphylococcus aureus	1	5	10^3	2	10	10^4
Staphylococcus haemolyticus	1	5	10^3	2	10	10^3
Грамотрицательная	14	70	10^3	10	50	10^3
Klebsiella oxytoca	2	10	10^3	1	5	10^3
Enterobacter aerogens	4	20	10^3	1	5	10^3
Klebsiella pneumoniae	2	10	10^3	0	0	0
Escherichiacoli	0	0	0	2	10	10^3
Acinetobacter baumannii	2	10	10^3	2	10	10^3
Proteus mirabilis	1	5	10^4	3	15	10^3
Stenotrophomonas maltophilia	3	15	10^3	1	5	10^3
Грибы	0	0	0	1	5	10^3
0	0	0	0	1	5	10^3

Изучение микробиологической структуры указывает на преобладание при тяжелой пневмонии у детей с нарушением иммунизации грамположительной флоры 62,5% ($p < 0,05$), (рисунок 3). В группе вакцинированных детей в 42,8% ($p < 0,05$) обнаружена микст - инфекция.

В группе детей с нетяжелой пневмонией преобладает грамотрицательная флора: у вакцинированных детей 67,5%, у детей с нарушением иммунизации - 52,5% ($p < 0,05$).

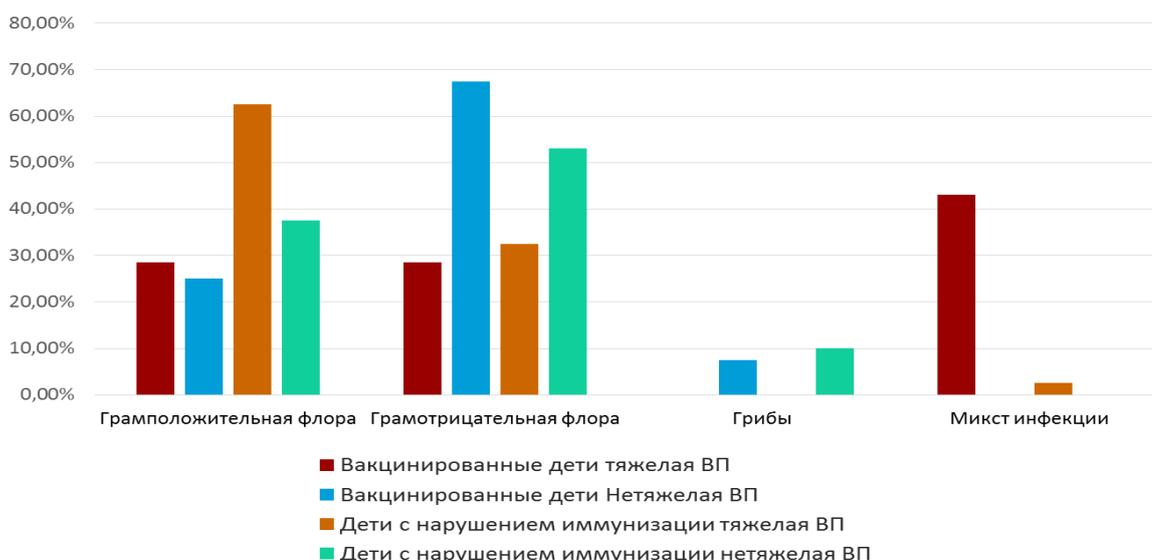


Рисунок 3 – Флора внебольничной пневмонии в зависимости от степени тяжести у обследованных детей

Общее содержание указанных микроорганизмов у обеих групп при нетяжелой внебольничной пневмонии находилось в пределах нормы: в количестве 10^3 - 10^4 КОЕ/мл. При тяжелой внебольничной пневмонии у вакцинированных детей преобладала микст инфекция в количестве от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл 42,8% ($p < 0,05$).

У детей с нарушением иммунизации грамположительной флоры в количестве 10^6 - 10^7 КОЕ/мл 62,5% случаев ($p < 0,05$) (рисунок 4).

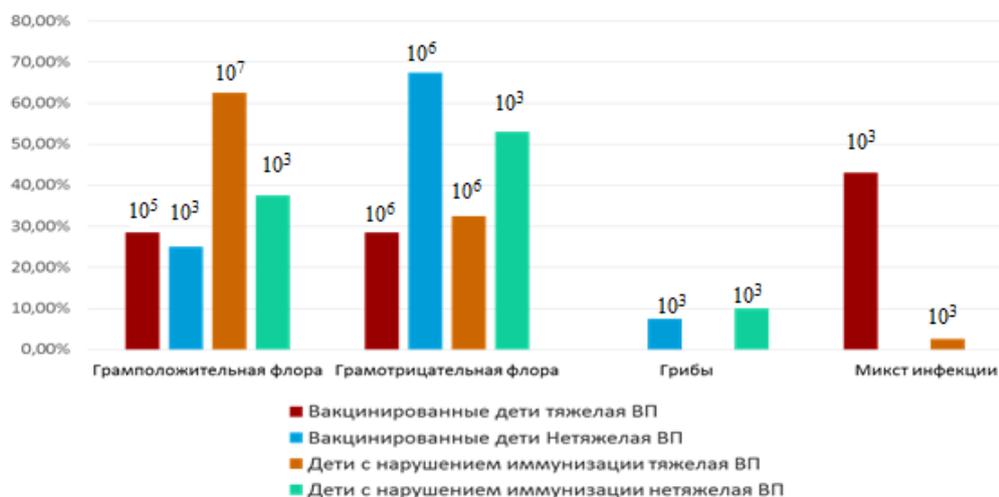


Рисунок 4 – Титр возбудителей в зависимости от степени тяжести у обследованных детей (КОЭ/мл)

При ВП у детей с нарушением иммунизации грамположительная микрофлора в большинстве своем была представлена *Streptococcus pneumoniae*

– 25% ($p < 0,05$). Проведенный нами анализ подтверждает существующие сведения о том, что пневмококк является наиболее часто выделяемым возбудителем внебольничной пневмонии у детей (рисунок 5).

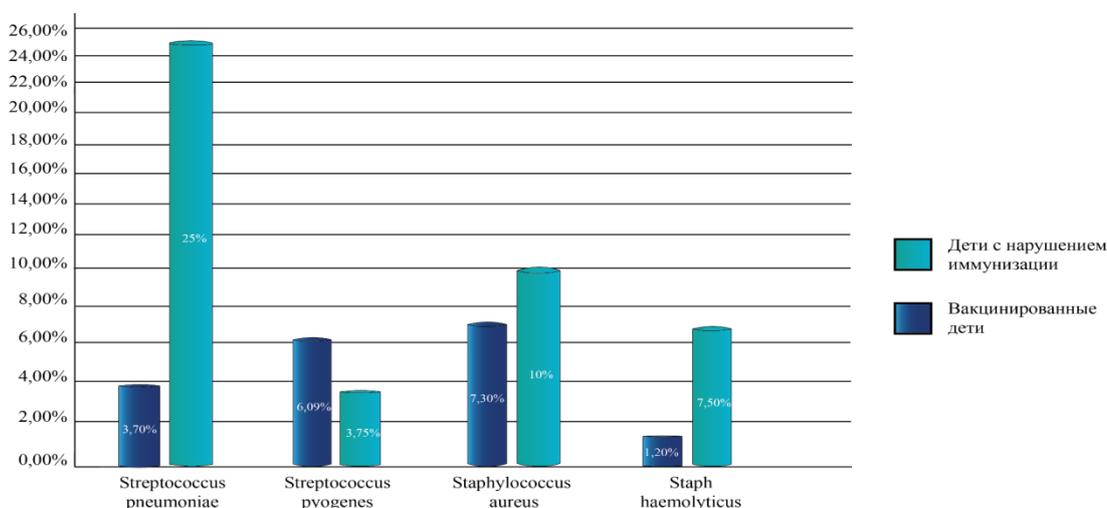


Рисунок 5 – Флора внебольничной пневмонии у обследованных детей

В ходе исследования выявлено, что этиологическая структура ВП у вакцинированных детей представлена патогенными штаммами стрептококков, чаще были выявлены *Streptococcus beta hemolytic* и реже *Streptococcus beta-hemolytic group B*. Семейство стафилококков было представлено такими патогенными штаммами, как: *Staphylococcus aureus* и реже ($p=0,01$) – *Staphylococcus haemolyticus*. Грамотрицательная флора, в основном, была представлена *Enterobacter aerogens*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, реже – *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*. Этиологическая структура тяжелых ВП у детей раннего возраста характеризовалась преобладанием (62,5%, $p=0,001$) грамположительной флоры в группе детей с нарушением иммунизации.

Существенные различия выявляются между группами детей. Так, у вакцинированных детей, где преобладала микст-инфекция (21,9%), у (42,8%) преобладало тяжелое течение заболевания. А в группе детей с нарушением иммунизации, где был выявлен *Streptococcus pneumoniae* (25%), тяжелое течение внебольничной пневмонии имело место у 37,5% детей. Вышеуказанное указывает на влияние пневмококковой вакцинации на этиологическую структуру ВП у детей раннего возраста.

5 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ ДЕТЕЙ

Диагноз ВП выставляли на основании общепринятого обследования больных детей, которое включало сбор анамнеза, уточнение клинической симптоматики, изучение общеклинических показателей в анализах крови и мочи, биохимического анализа крови, микробиологических и иммунологических анализов, рентгенографии грудной клетки по показаниям. При поступлении проводилась оценка состояния детей, в соответствии с КП и рекомендациями ВОЗ по принципам ИВБДВ [137 с.4-5, 165].

Результаты свидетельствуют о том, что в группе вакцинированных детей от 2 месяцев до 1 года продуктивный кашель наблюдался у 38,1% (95% CI 2,28; 73,92,), в то время, как у детей с нарушением иммунизации только у 10% (95% CI 0; 54,4) ($p=0,031$). Анализ выраженности одышки, как основного объективного показателя дыхательной недостаточности, отчетливо проявился у детей с тяжелой степенью заболевания. Так, у детей от 2 месяцев до 1 года выраженная одышка наблюдалась у 61,9% (95% CI 33,8;90) вакцинированных детей, а у детей с нарушением иммунизации - 90% (95% CI 75,2; 100) ($p=0,031$).

Втяжение нижней части грудной клетки, признанного одним из основных критериев тяжелой дыхательной недостаточности, было выявлено у 57,14% (95% CI 27,34; 86,94) вакцинированных детей, в группе детей с нарушением иммунизации оно имело место в 90% (95% CI 75,2; 100) ($p=0,014$).

Фебрильная гипертермия наблюдалась у 66,67% (95% CI 40,39;92,95) вакцинированных детей, а у детей с нарушением иммунизации- в 90% (95% CI 75,2;100) случаев. Наличие субфебрильной температуры отмечалось у 33,33% (95% CI 0;70,5) вакцинированных детей, с нарушением иммунизации она была выявлена лишь в 10% (95% CI 0; 54,4) случаев.

Следует отметить, что такой показатель, как ослабление пуэрильного дыхания в группе у детей с нарушением иммунизации отмечался в 100% случаев (95% CI 100;100) ($p=0,032$), а у вакцинированных детей- в 80,95% случаев (95% CI 61,08;100). Аналогичная ситуация проявилась и в оценке крепитации- она наблюдалась:100% (95% CI 100;100) ($p=0,006$) этот показатель имел место в группе детей с нарушением иммунизации и 71,43% (95% CI 47,1; 95,76)- в группе вакцинированных детей (таблица 16).

В группе вакцинированных детей с тяжелой степенью пневмонии от 1 года до 3 лет наличие продуктивного кашля в группе отмечалось у 47,6% (95% CI 14,68;80,56) детей, у детей с нарушением иммунизации - в 10% случаев (95% CI 0;54,4)($p=0,005$). При тяжелой степени пневмонии продуктивный кашель составил в первой группе 42,8%(18 детей), во второй группе - 10%(4 детей).

Данное обстоятельство, указывающее на более благоприятную картину респираторного синдрома у вакцинированных детей, также можно объяснить и более зрелым состоянием дыхательной системы у детей более старшего возраста.

Таблица 16 – Совокупность клинических симптомов тяжелой пневмонии у детей из обследованных групп от 2 месяцев до 1 года

Возраст	ВП (n=41)						
	вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, тяжелая (абс.)(n=21)			дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, тяжелая (абс.)(n=20)			p
	абс	%	95% CI	абс	%	95% CI	
Кашель продуктивный	8	38,1	(2,28;73,92)	2	10	(0;54,4)	0,031*
Кашель непродуктивный	13	61,9	(33,8;90)	18	90	(75,2;100)	0,031*
Одышка выраженная	13	61,9	(33,8;90)	18	90	(75,2;100)	0,014*
Одышка умеренная	6	28,57	(0;67,04)	2	10	(0;54,4)	0,127
Втяжение нижней части грудной клетки	12	57,14	(27,34;86,94)	18	90	(75,2;100)	0,014*
Фебрильная гипертермия	14	66,67	(40,39;92,95)	18	90	(75,2;100)	0,065
Субфебрильная гипертермия	7	33,33	(0;70,5)	2	10	(0;54,4)	0,065
Ослабление пуэрильного дыхания	17	80,95	(61,08;100)	20	100	(100;100)	0,032*
Наличие крепитации	15	71,43	(47,1;95,76)	20	100	(100;100)	0,006*

* – различия статистически значимы (p<0,05)

Выраженная одышка наблюдалась у вакцинированных детей 57,1% (95% CI 27,34;86,94), а у детей с нарушением иммунизации - у 85% (95% CI 66,87;100), (p=0,045). Это также прослеживается и у детей более старшей возрастной группы, что подтверждает ее значение в качестве основного показателя ВП. Втяжение нижней части грудной клетки у детей от 1 года до 3 лет наблюдалось у 33,3% (95% CI 0;70,5) вакцинированных детей, у детей с нарушением иммунизации- в 90% случаев (95% CI 75,2;100), (p=0,000).

Фебрильная гипертермия наблюдалась у 57,1% (95% CI 27,34;86,94) вакцинированных детей, а у детей с нарушением иммунизации- у 90% (95% CI 75,2;100), (p=0,014). Субфебрильная температура у 42,9% (95% CI 8,45;77,27) вакцинированных детей, у детей от 2 месяцев до 1 года с нарушением иммунизации 10% (95% CI 0;54,4).

Ослабление пуэрильного дыхания отмечалась в группе у 71,4% (95% CI 47,1;95,76) вакцинированных детей, в группе у детей с нарушением

иммунизации у всех отмечалась ослабление пуэрильного дыхания 100% (95% CI 100;100) (p=0,006).

У всех вакцинированных наблюдалась крепитация 61,9% (95% CI 33,8;90), а у 85% (95% CI 66,87;100) детей с нарушением иммунизации. (таблица 17).

Таблица 17 – Совокупность клинических симптомов тяжелой пневмонии у детей из обследованных групп от 1 года до 3 лет

Возраст	ВП (n=41)						p
	вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, тяжелая (абс.) (n=21)			дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, тяжелая (абс.) (n=20)			
	абс	%	95% CI	абс	%	95% CI	
Кашель продуктивный	10	47,6	(14,68;80,56)	2	10	(0;54,4)	0,005*
Кашель непродуктивный	11	52,4	(20,97;83,79)	18	90	(75,2;100)	0,005*
Одышка выраженная	12	57,1	(27,34;86,94)	17	85	(66,87;100)	0,045*
Одышка умеренная	9	42,9	(8,45;77,27)	3	15	(0;58,15)	0,045*
Втяжение нижней части грудной клетки	7	33,3	(0;70,5)	18	90	(75,2;100)	0,000*
Фебрильная гипертермия	12	57,1	(27,34;86,94)	18	90	(75,2;100)	0,014*
Субфебрильная гипертермия	9	42,9	(8,45;77,27)	2	10	(0;54,4)	0,014*
Ослабление пуэрильного дыхания	15	71,4	(47,1;95,76)	20	100	(100;100)	0,006*
Наличие крепитации	13	61,9	(33,8;90)	17	85	(66,87;100)	0,090

* – различия статистически значимы (p<0,05)

В группе детей с нетяжелой пневмонией продуктивный кашель в группе же вакцинированных детей от 2 месяцев до 1 года данный показатель отмечался у 75% (95% CI 51,68; 98,32) детей, а у детей с нарушением иммунизации - у 35% (95% CI 0;72,73) (p=0,008) детей.

Выраженная одышка наблюдалась только у детей с нарушением иммунизации 60% (95% CI 30,4;89,6), (p=0,000). У детей от 2 месяцев до 1 года втяжение нижней части грудной клетки наблюдалось у 20% (95% CI 0;61,72) вакцинированных детей, у детей с нарушением иммунизации- в 60% случаев (95% CI 30,4;89,6) (p=0,007).

Фебрильная гипертермия наблюдалась у 15% (95% CI 26,68; 73,32) вакцинированных детей, а у детей с нарушением иммунизации - в 55% (95% CI 26,6; 73,4) случаях. Субфебрильная температура имела место у 65% (95% CI

37,41;92,59) вакцинированных детей, в то время как, в группе с нарушением иммунизации она наблюдалась в 45% случаев (95% CI 10,29; 79,71).

Ослабление пуэрильного дыхания отмечалась в данной возрастной группе у 50% (95% CI 17,02; 82,98) вакцинированных детей, в группе же детей с нарушением иммунизации этот показатель имел место в 75% (95% CI 51,6;98,4).

У вакцинированных крепитация наблюдалась у 25% (95% CI 0;65,39), у детей с нарушением иммунизации- у 50% (95% CI 16,91; 83,09) (таблица 18).

Таблица 18 – Совокупность клинических симптомов нетяжелой пневмонии у детей из обследованных групп от 2 месяцев до 1 года

Возраст	ВП (n=40)						p
	вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, нетяжелая (абс.)(n=20)			дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, нетяжелая (абс.)(n=20)			
	абс	%	95% CI	абс	%	95% CI	
Кашель продуктивный	15	75	(51,68;98,32)	7	35	(0;72,73)	0,008*
Кашель непродуктивный	5	25	(0;65,39)	13	65	(37,31;92,69)	0,008*
Одышка выраженная	0	0		12	60	(30,4;89,6)	0,000*
Одышка умеренная	14	70	(44,45;95,55)	6	30	(0;69,16)	0,008*
Втяжение нижней части грудной клетки	4	20	(0;61,72)	12	60	(30,4;89,6)	0,007*
Фебрильная Гипертермия	3	15	(26,68;73,32)	11	55	(26,6;73,4)	1,000
Субфебрильная гипертермия	13	65	(37,41;92,59)	9	45	(10,29;79,71)	0,197
Ослабление пуэрильного дыхания	10	50	(17,02;82,98)	15	75	(51,6;98,4)	0,095
Наличие крепитации	5	25	(0;65,39)	10	50	(16,91;83,09)	0,096
* – различия статистически значимы (p<0,05)							

При нетяжелой пневмонии продуктивный кашель наблюдался в первой группе у вакцинированных детей от 1 года до 3 лет 16 80% (95% CI 60,21;99,79), во второй группе- 14 70% (95% CI 45,87;94,13).

Выраженная одышка наблюдалась при нетяжелой пневмонии у детей с нарушением иммунизации в 10 50% случаев (95% CI 18,85;81,15) (p=0,000).

В группе детей с нарушением иммунизации фебрильная гипертермия наблюдалась у 50% (95% CI 18,85;81,15) (p=0,000), но температурная реакция была различная: у 50% (95% CI 18,85;81,15) (p=0,000) она носила умеренный характер и была субфебрильной. Данный показатель в группе вакцинированных детей отмечался у 70% детей (95% CI 45,77;94,23) (p=0,000).

Ослабление пуэрильного дыхания отмечалась в 25% случаев (95% CI 0;63,32) в группе вакцинированных детей, в то время, как в группе детей с нарушением иммунизации этот показатель значительно превысил значения, по

сравнению со сравниваемой группой и отмечался в 65% случаев (95% CI 38,94;91,06) (p=0,000).

Такой показатель, как крепитация при аускультации наблюдался у вакцинированных детей - 15% (95% CI 0;55,79), в группе же с нарушением иммунизации он отмечался у 55% (95% CI 25,45;84,55) (p=0,000) (таблица 19).

Таблица 19 – Совокупность клинических симптомов нетяжелой пневмонии у детей из обследованных групп от 1 года до 3 лет

Возраст	ВП (n=40)						p
	вакцинированные дети против пневмококковой инфекции, нетяжелая (абс.)(n=20)			дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции, нетяжелая (абс.)(n=20)			
	абс	%	95% CI	абс	%	95% CI	
Кашель продуктивный	16	80	(60,21;99,79)	14	70	(45,87;94,13)	0,030*
Кашель непродуктивный	4	20	(0;59,57)	6	30	(0;66,85)	
Одышка выреженная	0	0		10	50	(18,85;81,15)	0,000*
Одышка умеренная	12	60	(32,02;87,98)	10	50	(18,85;81,15)	0,064
Втяжение нижней части грудной клетки	2	10	(0;51,97)	10	50	(18,85;81,15)	0,000*
Фебрильная Гипертермия	0	0		10	50	(18,85;81,15)	0,000*
Субфебрильная гипертермия	14	70	(45,77;94,23)	10	50	(18,85;81,15)	0,000*
Ослабление пуэрильного дыхания	5	25	(0;63,32)	13	65	(38,94;91,06)	0,000*
Наличие крепитации	3	15	(0;55,79)	11	55	(25,45;84,55)	0,000*
* – различия статистически значимы (p<0,05)							

Результаты анализа клинического течения ВП обследованных детей отражают общие тенденции течения заболевания, согласующиеся с литературными данными [96, с. 190; 166]. В то же время, результаты клинического течения в группе детей с тяжелой степенью тяжести ВП у детей с нарушением графика иммунизации, имеют достоверные отличия с группой вакцинированных пневмококковой вакциной детей. Вышеуказанное свидетельствует в пользу влияния вакцинации на клиническую картину ВП обследованных детей.

6 АНАЛИЗ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1 Данные инструментальных исследований

Рентгенографию органов грудной клетки проводили больным детям с тяжелой ВП (n=82).

Анализ локализации патологического процесса при рентгенологическом обследовании показал, что в первой группе у вакцинированных детей преобладало очаговое поражение пневмонии 57,14% (95% CI 27,34;86,94), а у детей с нарушением иммунизации отмечалось в большей степени сегментарное поражение 60% (95% CI 27,34;86,94). В группе у вакцинированных детей от 2 месяцев до 1 года с тяжелой пневмонией отсутствует доленое поражение легочной ткани.

Рентгенологическая картина у вакцинированных детей характеризовалась поражением в виде инфильтрации одного или двух сегментов (таблица 20) 33,33% (95% CI 0;70,5), тогда как во второй группе у детей с нарушением иммунизации отмечалось доленое поражение – 5 % случаев (95% CI 0;50,62).

Таблица 20 – Рентгенологические признаки у обследованных детей от 2 месяцев до 1 года

Признаки	Исследуемые группы (n=162) по показаниям (n=41)						p
	вакцинированные дети против пневмококковой инфекции(n=21)			дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции (n=20)			
	абс	%	95% CI	абс	%	95% CI	
Очаговые поражения	12	57,14	(27,34;86,94)	8	40	(3,75;76,25)	0,272
Долевые поражения	0	0	0	1	5	(0;50,62)	0,311
Сегментарные поражения	7	33,33	(0;70,5)	12	60	(30,4;89,6)	0,084

В группе вакцинированных детей от 1 года до 3 лет очаговые поражения отмечались в 66,67% случаев (95% CI 40,39;92,95), а детей с нарушением иммунизации - 40% (95% CI 3,75;76,25). Долевые поражения встречались у обеих групп 9,52% (95% CI 0;52,81) и 20% (95% CI 0;61,86). Сегментарные поражения были выявлены у 19,05% (95% CI 0;60,01) вакцинированных детей, в группе же детей с нарушением иммунизации этот показатель имел место у 30% (95% CI 0;69,16) (таблица 21).

Таблица 21 – Рентгенологические признаки у обследованных детей от 1 года до 3 лет

Признаки	Исследуемые группы (n=162) по показаниям (n=41)						p
	вакцинированные дети против пневмококковой инфекции(n=21)			дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции (n=40)			
	абс	%	95% CI	абс	%	95% CI	
Очаговые поражения	14	66,67	(40,39;92,95)	8	40	(3,75;76,25)	0,084
Долевые поражения	2	9,52	(0;52,81)	4	20	(0;61,86)	0,347
Сегментарные поражения	4	19,05	(0;60,01)	6	30	(0;69,16)	0,417

Как показали результаты исследования, очаговые поражения преобладали в группе вакцинированных детей, в группе же детей с нарушением иммунизации выявлена большая частота сегментарных поражений. Выраженность долевого поражения была невелика в сравниваемых группах, с некоторым преобладанием в группе детей с нарушением иммунизации - 25%, а у вакцинированных детей - 9,52%.

При этом типичные рентгенологические изменения, в виде очагового поражения наблюдались у 42 (51,21%) детей с ВП (таблицы 17, 18), сегментарные поражения составили 26,2%. Долевые поражения легких составило в общей группе больных детей с нарушением иммунизации 4,8% (рисунок 6).

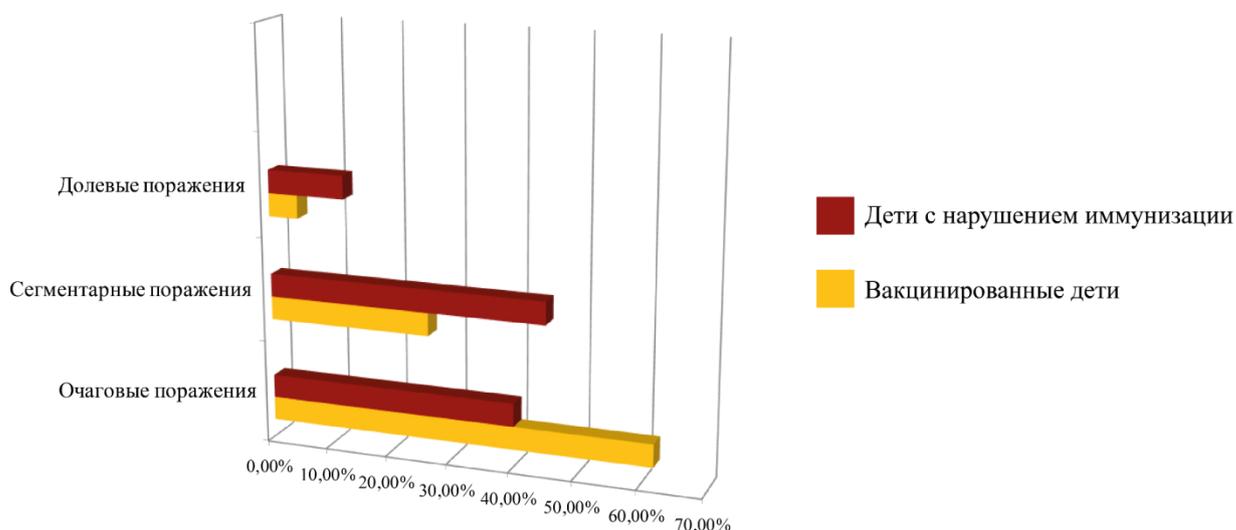


Рисунок 6 – Поражение легочной ткани в исследуемых группах

Для объективной оценки тяжести заболевания анализировались показатели рекомендуемой КП пульсоксиметрии [138, с. 5], являющегося неинвазивным методом измерения насыщения артериальной крови кислородом. Так, при измерении сатурации кислорода в крови больных детей выявлены

достоверные различия: уровень 96% и выше чаще наблюдался в группе детей с нетяжелой пневмонией, а 94% и ниже – при тяжелом течении ВП. Данный показатель был использован нами в качестве косвенного маркера объема поражения легочной ткани, не участвующей в газообменных процессах.

Показатель процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови в I-й группе у вакцинированных детей от 2 месяцев до 1 года с тяжелой пневмонией составил 96,00 [92,00; 97,00] % Me [Lq; Uq], во II-й у детей с нарушением иммунизации - 92,00 [90,50; 95,50] % Me [Lq; Uq] ($p < 0,05$) (таблица 22).

Данный показатель в I-й группе у вакцинированных детей от 1 года до 3 лет с тяжелой пневмонией составил 97,00 [93,00; 99,00] % Me [Lq; Uq], во II-й у детей с нарушением иммунизации - 93,00 [91,00; 96,00] % Me [Lq; Uq] ($p < 0,05$) (таблица 22).

Статистически значимые различия дыхательной недостаточности имели место у вакцинированных детей от 2 месяцев до 1 года с тяжелой пневмонией и детей с нарушением иммунизацией ($p = 0,009$), а также в возрасте от 1 года до 3 лет у вакцинированных детей и II-й группы ($p = 0,015$), в контрольной группе ($p < 0,05$) (таблица 22).

Таблица 22 – Показатели пульсоксиметрии у обследованных детей с тяжелой пневмонией

Тяжелая внебольничная пневмония	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции				Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции				Контрольная группа				p-уровень
	n	Me	Lq	Uq	n	Me	Lq	Uq	n	Me	Lq	Uq	
2 мес. – 1 год (SpO ₂ %)	21	96,00	92,00	97,00	20	92,00	90,50	95,50	20	100	99	100	0,009102*
1-3 лет (SpO ₂ %)	21	97,00	93,00	99,00	20	93,00	91,00	96,00					0,015840*
* – различия статистически значимы ($p < 0,05$)													
Примечания:													
1. n – число детей													
2. Me – медиана.													
3. Lq – нижний квартиль.													
4. Uq – верхний квартиль													

Данные показатели не имели существенных отличий в группе детей от 2 месяцев до года с нетяжелой пневмонией и составили в I-й группе вакцинированных детей 97,00 [95,00; 98,00] % Me [Lq; Uq], а во II-й у детей с нарушением иммунизации 94,50 [92,50; 98,00] % Me [Lq; Uq] ($p < 0,05$) (таблица 23).

В группе у вакцинированных детей от 1 года до 3 лет с нетяжелой пневмонией данный показатель составил 98,00 [96,50 ; 99,00] % Me [Q25; Q75].- во II-й у детей с нарушением иммунизации- 96,00 [95,00; 98,50] % Me [Q25; Q75] ($p < 0,05$), в контрольной группе- 100,00 [99,00; 100,00] % Me [Q25; Q75] ($p < 0,05$) (таблица 23).

Таблица 23 – Показатели пульсоксиметрии у обследованных детей с нетяжелой пневмонией

Нетяжелая внебольничная пневмония	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции				Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции				Контрольная группа				p-уровень
	n	Me	Lq	Uq	n	Me	Lq	Uq	n	Me	Lq	Uq	
2 мес. – 1 год (SpO2 %)	20	97,00	95,00	98,00	20	94,50	92,50	98,00	20	100	99	100	0,001413*
1-3 лет (SpO2 %)	20	98,00	96,50	99,00	20	96,00	95,00	98,50					0,008694*

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Примечания:

1. n – число детей
2. Me – медиана.
3. Lq – нижний квартиль.
4. Uq – верхний квартиль

При тяжелой ВП дыхательная недостаточность у вакцинированных детей составила 31,9%, а у детей с нарушением иммунизации - 75% ($p < 0,05$). Достоверные отличия выраженности ДН у вакцинированных детей были выявлены и при нетяжелой пневмонии - 17,5%, по сравнению с группой детей с нарушением иммунизации - 52,5% ($p < 0,05$) (рисунок 7).

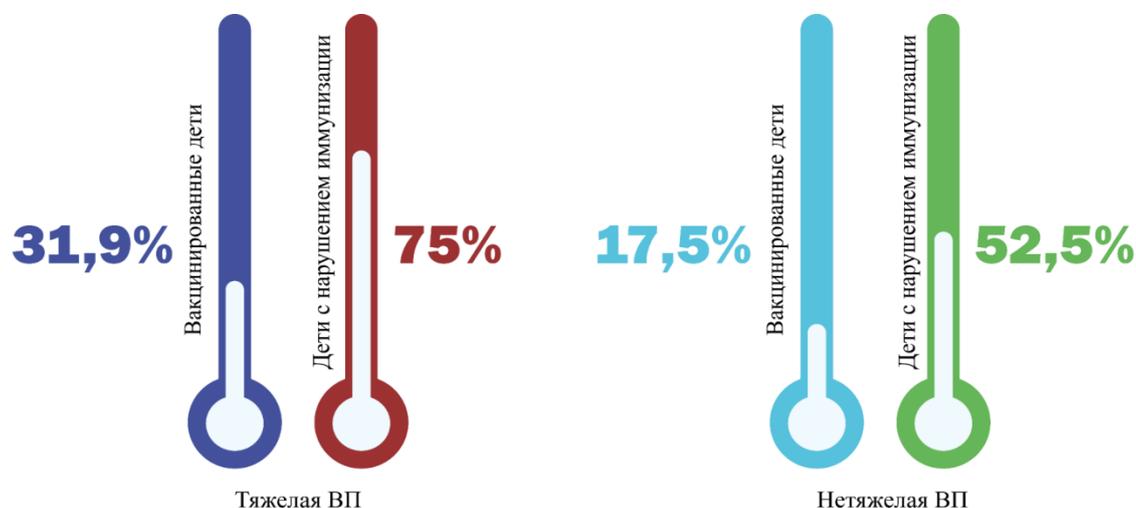


Рисунок 7 – дыхательная недостаточность в зависимости от степени тяжести у обследованных больных детей

Нами было выявлены изменения показателей неинвазивного метода измерения процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови (сатурации) как в I группе- 98 [92;100] % Me [Lq; Uq], так и во II- 93,0 [90,5;95,5] % Me [Lq; Uq], по сравнению с контрольной группой 100 [99;100] % Me [Lq; Uq]. Выраженная гипоксемия наблюдалась в группе у детей с нарушением иммунизации ($p < 0,05$) (рисунок 8).

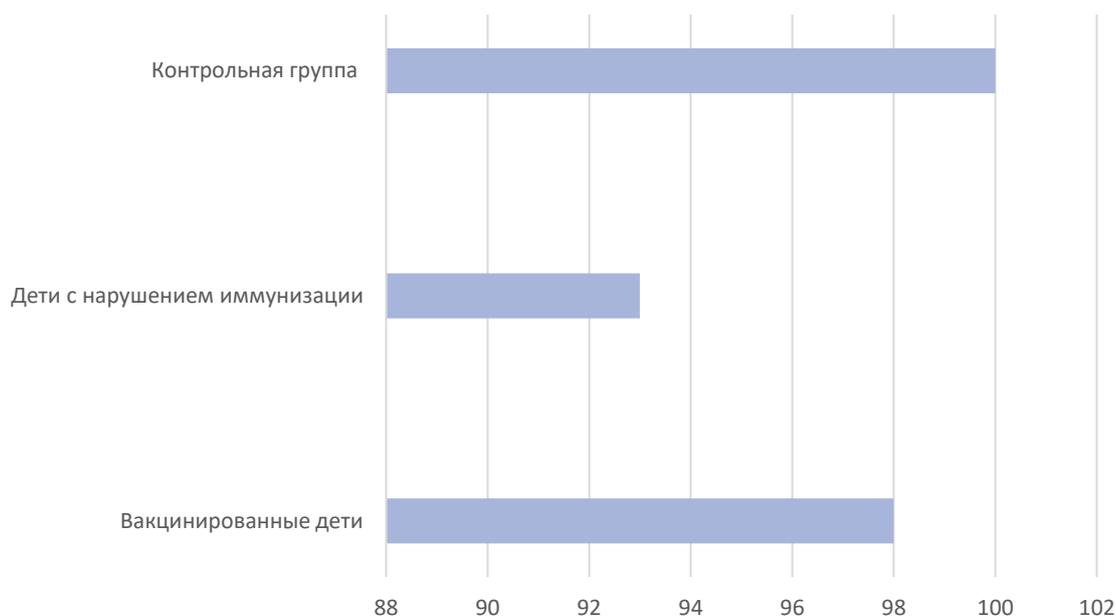


Рисунок 8 – Показатели пульсоксиметрии по всем группам (SpO2 %)

6.2 Данные лабораторных показателей

Изменения общеклинических и биохимических показателей крови у обследованных нами больных детей оказались разнообразными. Кровь для общего и биохимического анализов забиралась в первые сутки после поступления детей в стационар, что соответствовало острому периоду заболевания.

В общем анализе крови выявлялось повышение СОЭ и количества лейкоцитов у всех детей, но выраженность изменений уровня СОЭ и лейкоцитоз были достоверно выше у больных детей с тяжелым течением пневмонии, а именно группе детей с нарушением иммунизации (таблицы 24, 25).

Уровень лейкоцитоза в I-й группе в возрасте от 2 месяцев до 1 года у вакцинированных детей составил 14,30 [12,50; 15,00] $10^9/л$ Me [Lq; Uq], во II-й у детей с нарушением иммунизации - 14,65 [12,40; 17,70] $10^9/л$ Me [Lq; Uq]. Показатели СОЭ имели значения 11,00 [10,00; 12,00] и 12,50 [11,50; 15,50] $10^9/л$ Me [Lq; Uq] ($p < 0,05$) соответственно.

СРБ в группе вакцинированных детей составил 7,00 [5,00; 8,00] мм/час Ме [Lq; Uq], в группе больных детей с нарушением иммунизации - 10 [7,50;12,00]мм/час Ме [Lq; Uq] (p<0,05). (таблица 24).

Показатель лейкоцитоза в I-й группе вакцинированных детей от 1 года до 3 лет составил 13,50 [12,00;15,00]мм/час Ме [Lq; Uq] , во II-й с нарушением иммунизации -15,90 [14,50; 17,50] мм/час Ме [Lq; Uq] (p<0,05). Уровень СОЭ в I и II группах составили 12,00 [10,00;12,00] и 14,00 [12,00; 15,00] мм/час Ме [Lq; Uq] (p<0,05) соответственно.

СРБ в группе вакцинированных детей составил 7,00 [2,00; 8,00] мм/час Ме [Lq; Uq], а в группе больных детей с нарушением иммунизации - 9,50 [7,00; 11,50] мм/час Ме [Lq; Uq] (p<0,05), (таблица 24).

Таблица 24 – Показатели крови тяжелой внебольничной пневмонии у обследованных больных детей

Тяжелая внебольничная пневмония	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции				Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции				p
	дети от 2 месяцев до 1 года								
	n	Me	Lq	Uq	n	Me	Lq	Uq	
лейкоциты 10 ⁹ /л	21	14,30	12,50	15,00	20	14,65	12,40	17,70	0,302898
СОЭ мм/час	21	11,00	10,00	12,00	20	12,50	11,50	15,50	0,012285*
СРБ мг/л	21	7,00	5,00	8,00	20	10,00	7,50	12,00	0,001673*
Тяжелая внебольничная пневмония	Дети от 1 года до 3 лет								
лейкоциты 10 ⁹ /л	21	13,50	12,00	15,00	20	15,90	14,50	17,50	0,009820*
СОЭ мм/час	21	12,00	10,00	12,00	20	14,00	12,00	15,00	0,003487*
СРБ мг/л	21	7,00	2,00	8,00	20	9,50	7,00	11,50	0,003074*
* – различия статистически значимы (p<0,05)									
Примечания:									
1. n – число детей									
2. Me – медиана.									
3. Lq – нижний квартиль.									
4. Uq – верхний квартиль									

При нетяжелой ВП у детей от 2 месяцев до 1 года показатель лейкоцитоза в I группе составил 10,65 [4,50; 11,00]10⁹/л Ме [Lq; Uq], во II-й- 12,50 [10,70;15,15]10⁹/л Ме [Lq; Uq] (p<0,05). Уровень СОЭ в I и II группах составил 11,50 [5,00; 14,50] и 13,50 [11,50; 15,00] мм/час Ме [Lq; Uq] соответственно.

СРБ в качественной реакции в группе вакцинированных детей составил 6,00 [1,50 7,50] мм/час Ме [Lq; Uq], а в группе больных детей с нарушением иммунизации - 7,00 [6,50; 8,50] мм/час Ме [Lq; Uq] ($p < 0,05$) (таблица 25).

При нетяжелой ВП у детей от 1 года до 3 лет уровень лейкоцитоза был 10,45 [5,50; 11,25] 10^9 /л Ме [Lq; Uq], во II-й у детей с нарушением иммунизации - 13,00 [11,00; 16,45] 10^9 /л Ме [Lq; Uq] ($p < 0,05$). Показатели СОЭ в I и II группах составили 9,00 [4,00; 11,00] и 11,00 [10,00; 12,00] мм/час Ме [Lq; Uq] ($p < 0,05$) соответственно.

СРБ в группе у вакцинированных составил 5,50 [2,00 8,50], в группе больных детей с нарушением иммунизации - 9,50 [7,00; 11,00] мм/час Ме [Lq; Uq] ($p < 0,05$) (таблица 25).

Таблица 25 – Показатели крови нетяжелой внебольничной пневмонии у обследованных больных детей

Нетяжелая внебольничная пневмония	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции				Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции				p
	n	Me	Lq	Uq	n	Me	Lq	Uq	
	Дети от 2 месяцев до 1 года								
лейкоциты 10^9 /л	20	10,65	4,50	11,00	20	12,50	10,70	15,15	0,002561*
СОЭ мм/час	20	11,50	5,00	14,50	20	13,50	11,50	15,00	0,144097
СРБ мг/л	20	6,00	1,50	7,50	20	7,00	6,50	8,50	0,042484*
Нетяжелая внебольничная пневмония	Дети от 1 года до 3 лет								
лейкоциты 10^9 /л	20	10,45	5,50	11,25	20	13,00	11,00	16,45	0,000877*
СОЭ мм/час	20	9,00	4,00	11,00	20	11,00	10,00	12,00	0,011000*
СРБ мг/л	20	5,50	2,00	8,50	20	9,50	7,00	11,00	0,001170*
* – различия статистически значимы ($p < 0,05$)									
Примечания:									
1. n – число детей									
2. Me – медиана.									
3. Lq – нижний квартиль.									
4. Uq – верхний квартиль									

Имелось достоверное различие числа лейкоцитов, СОЭ и СРБ между больными детьми в обеих группах. Данные показатели имели нормальные величины в контрольной группе ($p < 0,05$). Нами отмечено увеличение уровня лейкоцитов, СОЭ и СРБ у больных с тяжелым течением, а именно группе детей с нарушением иммунизации, что проявилось достоверным различием с показателями в группе детей с нетяжелой пневмонией ($p < 0,05$) (рисунок 9).

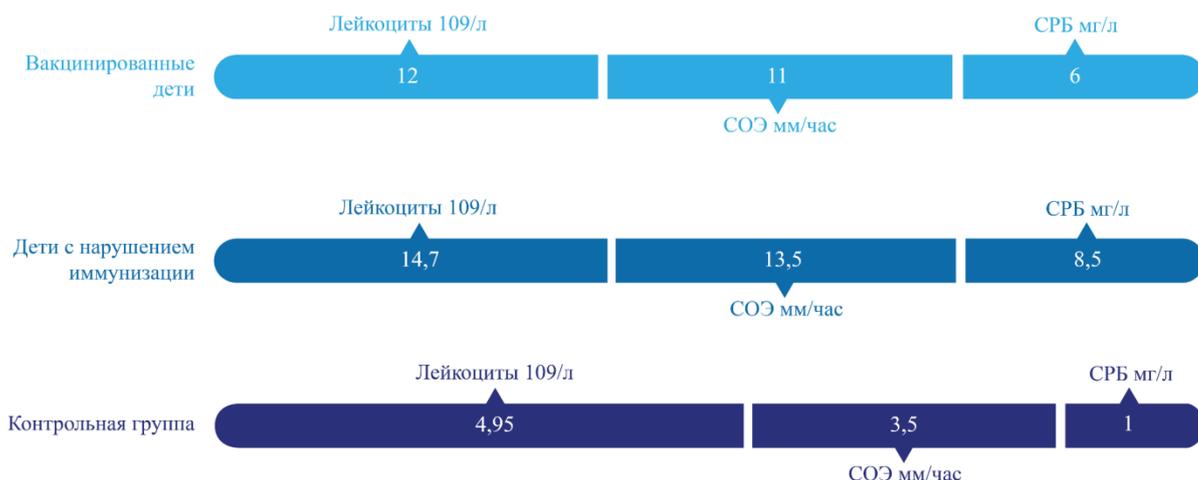
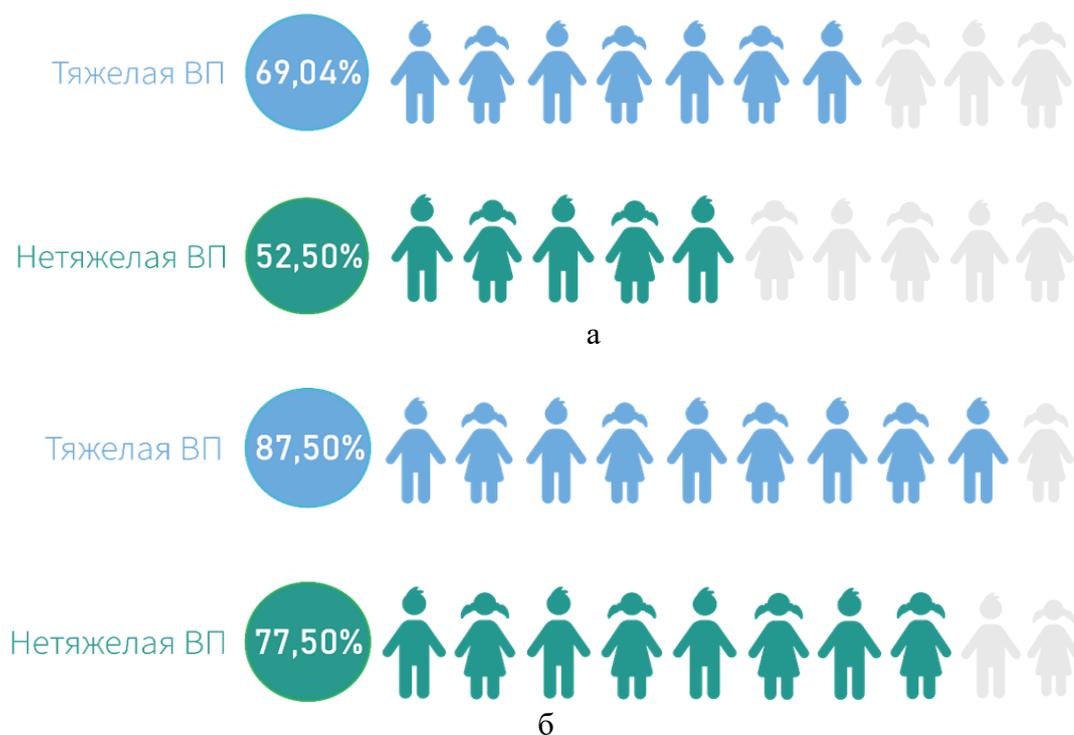


Рисунок 9 – Показатели лейкоцитограмма и СРБ во всех группах

Следует отметить, что в подгруппе с более тяжелым течением заболевания отмечались существенные отличия показателей лейкоцитоза и СОЭ, а именно их высокий уровень - свыше $14 \cdot 10^9$ и более 15 мм/час соответственно.

В исследуемых группах с тяжелым течением пневмонии уровень СРБ в качественной реакции в группе вакцинированных детей составил 69,04%, в то время как в группе детей с нарушением иммунизации он был выявлен у 87,5% ($p < 0,05$) больных детей. Таким образом, нами отмечено повышение уровня СРБ у больных с тяжелым течением, что проявилось достоверным различием с показателями в группе детей с нетяжелой пневмонией (рисунок 10).



а – вакцинированные дети; б – дети с нарушением иммунизации

Рисунок 10 – Показатели СРБ у обследованных больных детей в зависимости от степени тяжести

СРБ, который является маркером острой фазы ВП у детей, указывает на степень выраженности воспалительной реакции. Являясь чувствительным и быстрым показателем воспалительной реакции, он также отражает ранний (неспецифический) иммунный ответ. Появление его в крови больных детей сопряжено с его действием в качестве опсонина, стимулирующего фагоцитоз нейтрофилов и клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Образующиеся комплексы СРБ с лигандами, при присоединении к мембранам патогенов и поврежденным клеткам, активируют каскадный процесс системы комплемента [167, 168].

Таким образом, содержание СРБ в сыворотке крови является информативным показателем в диагностике пневмонии, бактериальных осложнений и степени тяжести у больных с данной патологией, позволяющим широко использовать его в практической работе врача-педиатра.

6.3 Иммунологические особенности внебольничных пневмоний у вакцинированных пневмококковой вакциной детей

После проведения общеклинического и инструментального обследования детей с внебольничной пневмонией, для оценки более полной картины воспалительного процесса, проведены исследования диагностического значения цитокина МСР – 1. Исследование уровней иммунитета при ВП проводилось с учетом классифицирования по степеням тяжести.

Количественные данные представлены такими показателями, как Me (медиана), Q1 (L-квартиль, или lower quartile point) и Q3 (U-квартиль, или upper quartile point). Рассчитывали критерий Краскела–Уоллеса [Kruskall W., Wallis W.A.] Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

При тяжелой ВП у детей в возрасте от 2 месяцев до 1 года количественный показатель провоспалительного цитокина МСР-1 у вакцинированных детей составил 6,46 [4,41; 9,02] пг/мл Me [Lq; Uq], а у детей с нарушением иммунизации – 11,73 [6,57; 30,08] пг/мл Me [Lq; Uq] (критерии Kruskal-Wallis $p < 0,05$) ($p = 0,036929$). (таблица 26) (рисунок 11).

У детей от 1 года до 3 лет с тяжелой ВП уровень МСР -1 у вакцинированных детей составил 5,76 [4,03; 9,07] пг/мл Me [Lq; Uq], в то время, как в группе детей с нарушением иммунизации он имел значения 10,81 [6,22; 19,28] пг/мл Me [Lq; Uq] ($p = 0,015282$), что в 29 раз превышает эти показатели в контрольной группе – 0,37 [0,00; 0,809] пг/мл Me [Lq; Uq] (критерии Kruskal-Wallis $p < 0,05$) (таблица 26) (рисунок 11).

Таблица 26 – Уровень МСР -1 у детей с тяжелой ВП в зависимости от возраста

Тяжелая внебольничная пневмония	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции	Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции	p
---------------------------------	---	---	---

	n	Me	Lq	Uq	n	Me	Lq	Uq	
МСП -1 пг/мл Дети от 2 месяцев до 1 года	21	6,46	4,41	9,02	20	11,73	6,57	30,08	0,036929*
Дети от 1 года до 3 лет	21	5,76	4,03	9,07	20	10,81	6,22	19,28	0,015282*
Контрольная группа	20	0,37	0,00	0,809					0,000000*
* – различия статистически значимы (p<0,05)									
Примечания:									
1. n – число детей									
2. Me – медиана.									
3. Lq – нижний квартиль.									
4. Uq – верхний квартиль									

Количественный показатель цитокина МСП -1 у вакцинированных детей при нетяжелой ВП у детей в возрасте от 2 месяцев до 1 года составил 1,51 [0,01; 2,02] пг/мл Me [Lq; Uq], а у детей с нарушением иммунизации – 2,34 [0,02; 3,63] пг/мл Me [Lq; Uq](таблица 27)(рисунок 11).

Исследование данного показателя у детей от 1 года до 3 лет с нетяжелой ВП уровень цитокина МСП-1 не выявило существенных различий в исследуемых группах. Так, в группе вакцинированных детей он составил 1,30 [0,01; 2,05] пг/мл Me [Lq; Uq], с нарушением иммунизации – 1,88 [0,06; 2,56] пг/мл Me [Lq; Uq](критерии Kruskal-Wallis p<0,05). Как показывают результаты, отличия не являются столь значимыми, в контрольной группе данный показатель составил 0,37 [0,00;0,809] пг/мл Me [Lq; Uq] (критерии Kruskal-Wallis p<0,05) (таблица 27)(рисунок 11).

Таблица 27 – Уровень МСП-1 у детей с нетяжелой ВП в зависимости от возраста

Нетяжелая внебольничная пневмония	Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции				Дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции				p
	n	Me	Lq	Uq	n	Me	Lq	Uq	
МСП -1 пг/мл Дети от 2 месяцев до 1 год	20	1,51	0,01	2,02	20	2,34	0,02	3,63	0,223509
Дети от 1 года до 3 лет	20	1,30	0,01	2,05	20	1,88	0,06	2,56	0,244768
Контрольная группа	20	0,37	0,00	0,809					0,000000*
* – различия статистически значимы (p<0,05)									
Примечания:									
1. n – число детей									
2. Me – медиана.									
3. Lq – нижний квартиль.									
4. Uq – верхний квартиль									

Выбранные для исследования цитокин МСП-1, контролируют клеточное звено иммунной системы [132, p. 17853-1-17853-8], что позволило оценить

степень выраженности воспалительной реакции и адекватность иммунологической реактивности при различных степенях тяжести ВП.

Полученные результаты определения МСР-1, в особенности при тяжелой пневмонии, позволяют использовать его в качестве информативного и чувствительного воспалительного маркера при ВП у детей раннего возраста.

Изучение цитокина МСР - 1 у вакцинированных детей от 2 мес до 1 года в зависимости от степени тяжести показало, что при тяжелой ВП он составил 6,46 [4,41;9,02] пг/мл Ме [Lq; Uq], а при нетяжелой –1,51 [0,01;2,02] пг/мл Ме [Lq; Uq] ($p=0,000001$) (критерии Kruskal-Wallis $p<0,05$), что в 4 раза выше (таблица 28)(рисунок 11).

Уровень МСР 1 у вакцинированных детей от 1 года до 3 лет при тяжелой ВП составил 5,76 [4,03;9,07] пг/мл Ме [Lq; Uq], что в 4 раза превышает данные показатели в группе детей с нетяжелой пневмонией– 1,30 [0,01;2,05] пг/мл Ме [Lq; Uq] ($p=0,000001$) (критерии Kruskal-Wallis $p<0,05$) (таблица 28)(рисунок 11).

Таблица 28 – Показатели цитокина МСР-1 у вакцинированных детей зависимости от тяжести заболевания

Вакцинированные дети против пневмококковой инфекции	Тяжелая степень				Нетяжелая степень				p
	n	Me	Lq	Uq	n	Me	Lq	Uq	
МСР-1 пг/мл дети от 2 месяцев до 1 года	21	6,46	4,41	9,02	20	1,51	0,01	2,02	0,000001*
дети от 1 года до 3 лет	21	5,76	4,03	9,07	20	1,30	0,01	2,05	0,000001*
* – различия статистически значимы ($p<0,05$)									
Примечания:									
1. n – число детей									
2. Me – медиана.									
3. Lq – нижний квартиль.									
4. Uq – верхний квартиль									

Уровень провоспалительного цитокина МСР - 1 у детей от 2 мес до 1 года с нарушением иммунизации при тяжелой ВП составил 11,73 [6,57;30,08] пг/мл Ме [Lq; Uq], а при нетяжелой –2,34 [0,02;3,63] пг/мл Ме [Lq; Uq] (критерии Kruskal-Wallis $p<0,05$)(таблица 29)(рисунок 11).

Исследование МСР - 1 у детей с нарушением иммунизации более старшей возрастной группы, от 1 года до 3 лет, также выявило его высокий уровень при тяжелой ВП – 10,81 [6,22;19,28] пг/мл Ме [Lq; Uq], в то время, как в группе детей с нетяжелой пневмонией он оказался в 5 раз меньше – 1,88 [0,06;2,56] пг/мл Ме [Lq; Uq] ($p=0,000000$) (критерии Kruskal-Wallis $p<0,05$) (таблица 29)(рисунок 11).

Таблица 29 – Показатели цитокина МСР-1 у детей с нарушением иммунизации, в зависимости от тяжести внебольничной пневмонии

Дети с нарушением сроков	Тяжелая степень	Нетяжелая степень	p
--------------------------	-----------------	-------------------	---

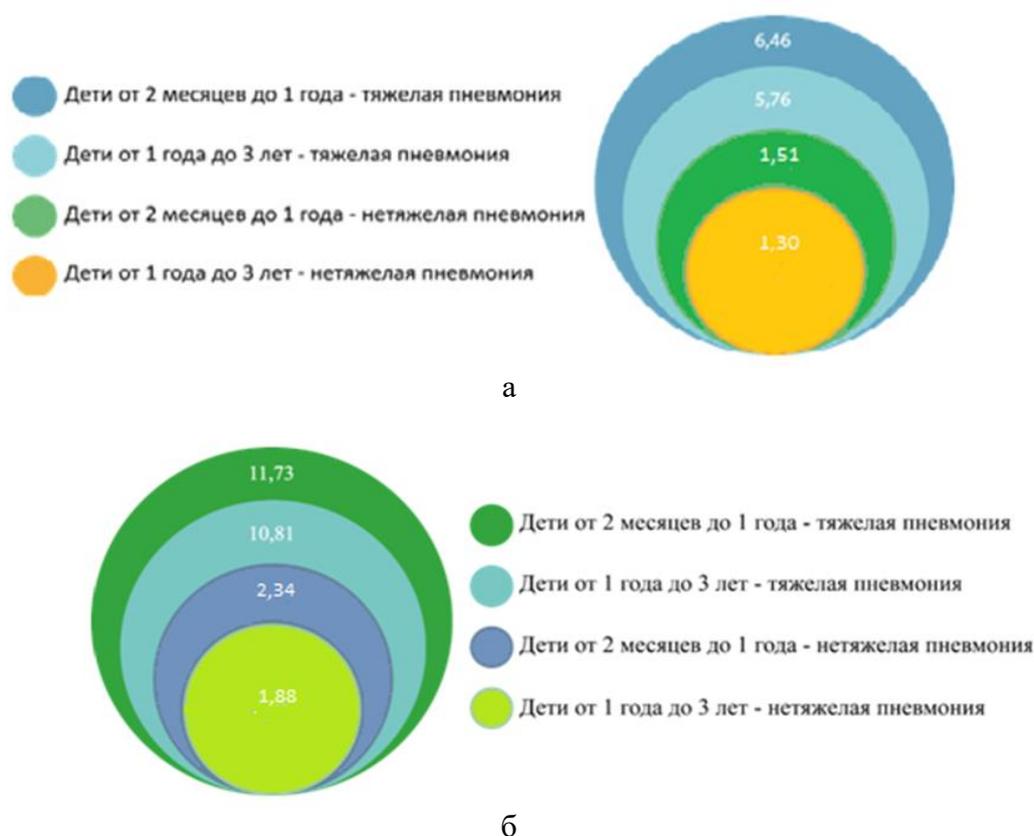
иммунизации против пневмококковой инфекции	n	Me	Lq	Uq	n	Me	Lq	Uq	
МСП-1 пг/мл 2 мес. - 1 года	20	11,73	6,57	30,08	20	2,34	0,02	3,63	0,000002*
1-3 лет	20	10,81	6,22	19,28	20	1,88	0,06	2,56	0,000000*

* – различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Примечания:

1. n – число детей
2. Me – медиана.
3. Lq – нижний квартиль.
4. Uq – верхний квартиль

Таким образом, показатели цитокина МСП-1 гораздо выше в группе детей с нарушением иммунизации с тяжелой пневмонией, нежели чем в группе вакцинированных детей (рисунок 11).



а – вакцинированные дети; б – дети с нарушением иммунизации

Рисунок 11 – Показатели цитокина МСП-1 у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от степени тяжести

Нами было выявлено умеренное увеличение количества МСП-1 - 3,088 [0,001;6,46] пг/мл Me [Lq; Uq] в первой группе вакцинированных детей и 9,153 [0,02;30,08] пг/мл Me [Lq; Uq]- во второй группе у детей с нарушением иммунизации, в сравнении с контрольной группой 0,37 [0,00;0,809] пг/мл Me [Lq; Uq]. МСП -1 имел тенденцию к увеличению с большей выраженностью в группе детей с нарушением иммунизации ($p < 0,05$) (рисунок 12).

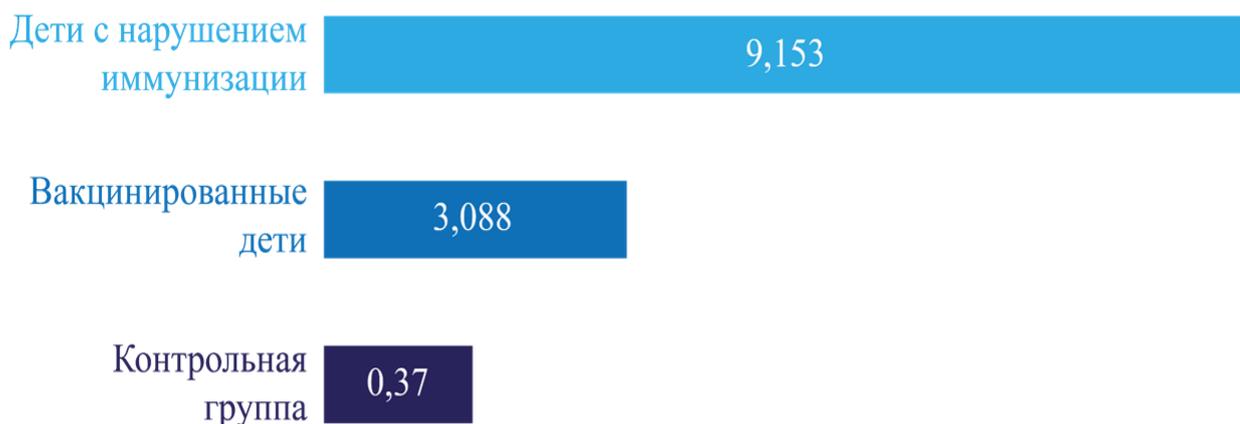


Рисунок 12 – Уровень цитокина МСР-1 у детей с внебольничной пневмонией во всех группах

В работе изучены коррелятивные связи между цитокинами МСР-1, СРБ, представителями микробной флоры (таблица 30).

Проведенный анализ уровня коэффициента корреляции связей Спирмена МСР – 1, СРБ и ряда микробиологических данных показал сильную, положительную связь во всех группах обследованных детей. Наиболее выраженный уровень взаимосвязи МСР – 1 и СРБ определялся по показателю наличия грамположительной инфекции, с большой долей *Streptococcus pneumoniae* у детей с ВП ($r+0,763$ сильная, положительная связь) ($p=0,000$). Достоверно значимая взаимосвязь выявлена у детей в возрасте детей до 3 лет по микст - инфекции и МСР – 1 и СРБ ($r+0,908$, сильная, положительная связь) ($p=0,000$). Выраженным и достоверно значимым оказался коэффициент корреляции между МСР – 1, СРБ и грамотрицательной инфекцией ($r+0,748$ сильная, положительная связь) ($p=0,040$). Также значимым оказался коэффициент корреляции МСР – 1 и СРБ с показателем наличия грибковой инфекции у обследованных детей и составил при ВП $r+0,775$ (сильная, положительная) (таблица 30).

Таблица 30 – Корреляция между цитокинами МСР-1 и СРБ в группах возбудителей

МСР-1 пг/мл и СРБ	n	Spearman-R	t(N-2)	p-level
Грамположительная инфекция	62	0,763441	9,747182	0,000000*
Грамотрицательная инфекция	72	0,748779	8,895157	0,000000*
Микст - инфекции	21	0,908539	9,478796	0,000000*
Грибы	7	0,775362	2,745390	0,040532*

* – различия статистически значимы ($p<0,05$)
Примечание n – число детей

Литературные данные об уровне МСР-1 и СРБ у детей с ВП немногочисленны, но, в ряде исследований определяется высокий уровень МСР-1 и СРБ [127 р. 81-86]. Полученные данные количественного уровня МСР-1 и СРБ, в ходе исследования у детей с ВП, свидетельствуют о том, что в

зависимости от тяжести течения пневмонии возрастает уровень МСР – 1 в моче и СРБ в сыворотке крови больных детей.

Таким образом, определение уровня коэффициента корреляции МСР-1 в моче и СРБ в сыворотке крови и микробиологической картины ВП у детей, выявило сильную положительную связь. Полученные данные количественного уровня МСР-1 в моче позволяют использовать значения уровня МСР-1 для прогнозирования тяжести ВП у детей. Комплексный анализ оценки состояния больного ребенка при ВП, дополненного исследованием МСР-1 в моче, является значимым подходом в ранней диагностике и прогнозировании тяжести течения ВП у детей раннего возраста.

7 МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ ДЕТЕЙ

Создание математических моделей с целью оценки степени тяжести ВП пневмонии осуществлялось на результатах 8 показателей, отражающих клиническую картину, а также лабораторно- инструментальных данных у 162 обследованных больных детей. В исследование было включены 82 (50,6 %) вакцинированных детей и 80 (49,4 %) с нарушением иммунизации.

Все обследованные дети были разделены на две группы, в соответствии с тяжестью ВП, а именно: тяжелое течение – 82 детей (50,6%) и нетяжелое течение – 80 детей (49,4 %). При распределении обследованных детей по степени тяжести, мы руководствовались рекомендациями ВОЗ по диагностике и лечению ВП у детей, на основании которых составлены национальные клинические протоколы РК (2017).

Предпосылками для разработки математической модели послужили тяжесть клинических признаков с момента после поступления больных детей в стационар и возможность ранней ее диагностики степени, в зависимости от тяжести ВП. При построении моделей мы опирались на ряд симптомов и синдромов с последующим отбором наиболее важных данных. Для осуществления данной задачи использовалась логистическая регрессия (таблица 31).

Таблица 31 – Результаты оценки параметров логистической регрессии

уровни	Const. B0	Наличие вакцинации	Кашель	Одышка	Наличие крепитации	Пульсоксиметрия	МСР-1 пг/мл	СОЭ мм/час	СРБ мг/л	Лейкоциты 10 ⁹ /л
<i>b</i>	-18,372	3,317	1,987	2,845	2,497	-2,011	-0,587	3,444	-3,487	0,293
SE	3,466	0,835	0,566	0,964	0,814	0,807	0,206	1,490	1,178	0,095
t(149)	-5,300	3,971	3,513	2,950	3,069	-2,492	-2,848	2,312	-2,962	3,070
p-level	0,000	0,000	0,001	0,004	0,003	0,014	0,005	0,022	0,004	0,003
-95%CL	-25,222	1,666	0,869	0,939	0,889	-3,606	-0,995	0,500	-5,814	0,104
+95%CL	-11,522	4,968	3,105	4,751	4,105	-0,416	-0,180	6,387	-1,160	0,481
Wald'sChi-square	28,090	15,767	12,343	8,703	9,417	6,210	8,110	5,344	8,771	9,427
p-level	0,000*	0,000*	0,000*	0,003*	0,002*	0,013*	0,004*	0,021*	0,003*	0,002*
OR	0,000	27,576	7,294	17,207	12,143	0,134	0,556	31,301	0,031	1,340
-95%CL	0,000	5,293	2,386	2,559	2,433	0,027	0,370	1,649	0,003	1,110
+95%CL	0,000	143,685	22,304	115,712	60,614	0,659	0,836	594,273	0,313	1,618
* – различия статистически значимы (p<0,05)										

В нашем исследовании в качестве «отрицательного эффекта» использовалась нетяжелая степень, в качестве «положительного эффекта» - тяжелая степень.

В таблице приведены результаты оценки параметров логистической регрессии. Значения Wald'sChi-square теста показывает какие из признаков оказывают значимое влияние (p<0.05) на тяжесть течения заболевания. Согласно таблице – это наличие вакцинации, кашель, одышка, наличие крепитации, пульсоксиметрия, МСР-1, СОЭ, лейкоциты, СРБ.

В дальнейшем в логистическую регрессию были включены только эти признаки. В таблице приведены коэффициенты *b* уравнения логистической регрессии для каждого признака и влияние этих признаков на тяжесть течения заболевания в виде отношения шансов (OR). Изменение шансов оценивалось относительно группы с нетяжелым течением болезни. Если доверительный интервал (±95% CIOR) включает единицу, то признак не оказывает влияние на вероятность возникновения данного уровня депрессии (p>0.05). Так, нарушенная иммунизация в 27,5 раза увеличивает вероятность тяжелого протекания болезни. Кашель – в 7,3 раза и т.д.

Логистическая регрессия используется, когда зависимая величина является качественной номинальной или ординальной (порядковой) и на ее исход влияют независимые переменные различного характера (качественные и/или количественные). Фактически оценивается вероятность принять одну из категорий зависимого признака под влиянием изучаемых признаков. Логит этой вероятности – натуральный логарифм отношения вероятности «положительный эффект» (*p*) к вероятности «отрицательный эффект» (1- *p*).

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p}$$

Величина $\text{logit}(p)$ является непрерывной и принимает значения в интервале от 0 до 1 (от «отрицательного эффекта» к «положительному эффекту»).

Процедура логистической регрессии заключается в создании и оценке уравнения вида

$$\text{logit}(p) = y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots \quad (1)$$

где x_1, x_2, x_3, \dots – независимые переменные, b_0 и b_1, b_2, b_3, \dots – постоянные коэффициенты

Тогда вероятность «положительного эффекта»

$$p = \frac{1}{1+e^{-y}} \quad (2)$$

Для прогнозирования в формулу (1) подставляем коэффициенты b и значения признаков обследованного пациента и вычисляем величину y . Далее по формуле (2) вычисляем величину p .

Если $p > 0.5$ то более вероятно нетяжелое течение заболевания

Если $p < 0.5$ то более вероятно тяжелое течение заболевания

Если $p = 0.5$ то оба состояния равновероятны.

В нашем исследовании из 12 показателей, отражающих клиническую картину, а также лабораторно - инструментальных данных, у 162 обследованных больных детей, значимыми оказались 8 данных. При этом, в группах детей они были следующими: кашель, одышка, наличие крепитации, пульсоксиметрия, СРБ, СОЭ, лейкоциты и цитокин МСР – 1.

Известно, что при пневмонии основным клиническим признаком является кашель - (68,75%) ($p=0,000$). Вторым, по значимости, признаком явилась одышка - (71,25%) ($p=0,003$). Ее степень выраженности напрямую зависит от объема поражения легких, пораженных воспалительным процессом. Синдромом воспалительных изменений в легких являлось наличие крепитации - (72,5%) ($p=0.002$). В начале заболевания самым информативным признаком оказались показатели цитокина МСР – 1 - (88,9%) ($p=0.004$). Следующими значимыми признаками являлись уровень лейкоцитов в периферической крови - (73,75%) ($p=0.002$) и СОЭ - (74,5%) ($p=0.021$). Содержание СРБ у детей тоже являлось значимым (88,75%) ($p=0.021$). Далее, по степени информативности, оказался инструментальный метод исследования – пульсоксиметрия - (63,75%) ($p=0.013$). Считаем, что данную модель можно использовать с целью ранней

оценки степени тяжести заболевания детей с ВП, а именно, с момента их госпитализации. После обследования больного ребенка в приемном отделении или при поступлении в специализированное пульмонологическое отделение, в разработанные формулы указываются значения перечисленных признаков. Затем производится расчет формул, в результате которого пациента необходимо отнести в группу, значение суммы для которых является большим.

В качестве иллюстрации результатов исследования приводим примеры из практики, в которых нашли отражение вопросы клинического, инструментального, лабораторного (МСР -1, СОЭ, СРБ, лейкоциты) методов исследований, а также элементы прогнозирования степени тяжести внебольничной пневмонии на основе математического моделирования.

Пример 1. Ребенок Селиванова А. Возраст 1 год 8 мес. Жалобы при поступлении на повышение температуры тела до 38,9 С, частый кашель с мокротой, насморк, снижение аппетита и вялость.

Анамнез заболевания: Со слов матери ребенок болен 5 день, заболевание началось с повышения температуры тела до 37,5-38,0 С. Дома проводили симптоматическое лечение - снижали температуру парацетамолом. Ребенок госпитализирован.

Анамнез жизни: Ребенок от 1 беременности, 1 родов. Течение беременности – на фонетоксикоза, ОРВИ. Течение родов: физиологические, в срок 40 недель.

Ребенок доношенный. При рождении: вес 3068 гр, рост 52 см. Грудное вскармливание до 12 мес. Прививочный статус согласно календарю прививок РК.

Общее состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, катаральных проявлений. Сознание ясное. Очаговая симптоматика отсутствует. Самочувствие нарушено, наблюдается вялость, беспокойство. Сон нарушен. Аппетит снижен. Телосложение правильное. Питание удовлетворительное. Тургор мягких тканей сохранен, удовлетворительный. Кожные покровы бледной окраски, влажные. Сыпи не отмечаются. Видимые слизистые чистые, влажные. Подкожно-жировой слой удовлетворительно развит, распределен равномерно. Кашель влажный. ЧД 30 в минуту. При перкуссии легких отмечается справа укорочение в задненижних отделах. Аускультативно дыхание жесткое, влажные хрипы и крепитация. Аускультативно тоны сердца: достаточной звучности, ритм правильный. ЧСС 110 в минуту, SpO₂ – 96%. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не увеличена. Стул регулярный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание: свободное, безболезненное.

При лабораторных исследованиях: клинический анализ крови: Нв - 115 г/л; эритроциты – $4,5 \times 10^{12}$ /л.; лейкоциты- 9×10^9 /л., палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 54%, лимфоциты – 30%, моноциты – 6%, СОЭ 13 мм/ч; биохимический анализ крови: общий белок – 65 г/л, общий билирубин-11 мкмоль/л, мочевины – 4,7 ммоль/л, креатинин – 52,5 ммоль/л, СРБ – 6,5 мг/л.

При бактериологическом исследовании мокроты – *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ/мл.

Маркер воспаления в моче: МСР -1 – 4,02 пг/мл.

Подставляем полученные коэффициенты и текущие значения признака в уравнения математической модели, с целью определения степени тяжести внебольничной пневмонии у детей. В результате были получены уравнения следующего вида:

$$1) y = b_0 18,372 + x_1 1 \times 3,17 + x_2 1 \times 1,987 + x_3 1 \times 2,845 + x_4 1 \times 2,497 + x_5 1 \times 2,01 + x_6 4,02 \times 0,587 + x_7 13 \times 3,444 + x_8 6,5 \times 3,487 + x_9 9 \times 0,293$$

$$2) p = \frac{1}{1+e^{-y}} = 0,902$$

где y – тяжесть пневмонии (нетяжелая, тяжелая пневмония);

b_0 и b_1, b_2, b_3, \dots – постоянные коэффициенты

x_1, x_2, x_3, \dots – независимые переменные:

x_1 – наличие вакцинации (1 – вакцинация есть, 2- нарушение иммунизации есть)

x_2 – кашель (1 – продуктивный, 2- непродуктивный)

x_3 – одышка (1 – умеренная, 2- выраженная)

x_4 – наличие крепитации (1 – есть, 2- нет)

x_5 – пульсоксиметрия (1 – ДН есть, 2- ДН нет)

x_6 – МСР-1 (количество)

x_7 – СОЭ (количество)

x_8 – СРБ (количество)

x_9 – лейкоциты (количество)

Таким образом, учитывая значения $p > 0.5$, в данном клиническом случае более вероятно нетяжелое течение заболевания.

Пример 2. Ребенок Сағидулла А. Возраст 1 год 2 мес. Жалобы при поступлении на кашель, затрудненное дыхание, насморк, слабость, снижение аппетита и повышение температуры тела до 39.0

Анамнез заболевания: Со слов мамы, ребенок болеет в течение 3-оо суток. К врачу не обращались, на 3-й день заболевания каретой скорой помощи доставлен в стационар. Оформляется в респираторное отделение.

Анамнез жизни: Ребенок от 2беременности, 2 родов. Беременность протекала без особенностей. Роды в сроке 40 недель. Вес при рождении 3500г, рост 51см. Грудное вскармливание до 6 мес. Ребенок вакцинирован пневмококковой вакциной в 2 мес , в 4 и 12 месяцев не получал вакцинацию, так как были медотводы по заболеванию ОРВИ.

Перенесенные заболевания: ОРВИ.

При госпитализации в стационар: Ребенок вялый, капризный, отказывается от еды, пьет плохо. Кожные покровы бледные. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, одышка инспираторного характера, ЧД 45 в

минуту, затруднен вдох. При осмотре состояние определялось как средняя степень тяжести, тяжесть обусловлена выраженными проявлениями симптомов интоксикации. При перкуссии легких отмечается справа укорочение в задненижних отделах. При аускультации дыхание жесткое, справа в месте укорочения ослабленное, справа единичные сухие, мелкопузырчатые влажные, крепитирующие хрипы. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца средней громкости, ЧСС 105 в минуту, SpO₂ – 90%. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул кашицеобразный, регулярный. Менингеальные симптомы, ригидность затылочных мышц – отрицательные.

При лабораторных исследований: клинический анализ крови: Hb - 108 г/л; эритроциты – 4,63x10¹²/л.; лейкоциты-14x10⁹/л., палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 64%, лимфоциты – 30%, моноциты – 4%, СОЭ 25 мм/ч; биохимический анализ крови: общий белок – 64 г/л, общий билирубин-12 мкмоль/л, мочевины – 4,1 ммоль/л, креатинин – 57 ммоль/л, СРБ – 10мг/л. При бактериологическом исследовании мокроты – Streptococcus pneumoniae 10⁷ КОЕ/мл.

Маркер воспаления в моче: МСР -1 – 12,34 пг/мл.

Подставляем полученные коэффициенты и текущие значения признака в уравнения математической модели, с целью определения степени тяжести внебольничной пневмонии у детей. В результате были получены уравнения следующего вида:

$$1) y = b_0 18,372 + x_1 2 x 3,17 + x_2 2 x 1,987 + x_3 1 x 2,845 + x_4 1 x 2,497 + x_5 1 x 2,01 + x_6 12,34 x 0,587 + x_7 25 x 3,444 + x_8 10 x 3,487 + x_9 14 x 0,293$$

$$2) p = \frac{1}{1+2,718^{-y}} = 0.002$$

где y – тяжесть пневмонии (нетяжелая, тяжелая пневмония);

b_0 и b_1, b_2, b_3, \dots – постоянные коэффициенты

x_1, x_2, x_3, \dots – независимые переменные:

x_1 – наличие вакцинации (1 – вакцинация есть, 2- нарушение иммунизации есть)

x_2 – кашель (1 –продуктивный, 2- непродуктивный)

x_3 – одышка (1 –умеренная, 2- выраженная)

x_4 – наличие крепитации (1 –есть, 2- нет)

x_5 – пульсоксиметрия (1 –ДН есть, 2- ДН нет)

x_6 – МСР-1 (количество)

x_7 – СОЭ (количество)

x_8 – СРБ (количество)

x_9 – лейкоциты (количество)

Таким образом, учитывая значения $p < 0.5$, в данном клиническом случае вероятно более тяжелое течение заболевания.

В ходе расчета, в соответствии с полученными данными определено, что полученная модель статистически значима ($p < 0,05$). Все включенные в модель признаки являются статистически значимы ($p < 0,05$), что позволяет прогнозировать вероятность тяжелой степени тяжести пневмонии.

Таким образом, логистическая модель оценки степени тяжести воспалительного процесса в легочной ткани, по результатам исследования в первые сутки поступления в стационар, имеет высокую прогностическую способность (89,1 %) и является статистически значимой ($p < 0,00001$). Качество модели позволяет нам рекомендовать её для ранней комплексной оценки тяжести внебольничной пневмонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важность исследования ВП остается актуальной в течение нескольких десятков лет, что обуславливается наличием многих причинных факторов. При этом значимыми являются следующие: проблема нарушенной иммунизации, связанная с различными факторами, в том числе, недостаточно обоснованными медицинскими противопоказаниями к ее проведению.

Одной из главной составляющей заболеваемости, а также тяжелого течения пневмонии является нарушенная иммунная реактогенность различного генеза. За последние годы были достигнуты успехи в этиологии, патогенезе, диагностики, клинической картины и лечения пневмонии. Но, несмотря на проводимые исследования, посвященные проблеме пневмонии и, в частности, ее внебольничного варианта, многие вопросы патогенеза заболевания остаются неясными, особенно аспекты иммунопатогенеза.

Цель исследования заключалась в изучении влияния пневмококковой вакцинации на особенности клинического течения ВП у вакцинированных детей от 2 мес до 3 лет на основе клинических, микробиологических и иммунологических факторов.

Перед началом исследования нами был проведен ретроспективный анализ, изучены индивидуальные карты развития (ф112/у) и прививочные карты (ф 063) 309 детей с нарушениями сроков пневмококковой вакцинации г. Караганды. Проведен анализ документов информированного согласия или мотивированных отказов законных представителей детей на проведение им вакцинации.

В ходе исследования выявлено, что отказы от вакцинации (52,7%) преобладали над временными противопоказаниями (медицинскими отводами) – 47,2%. Среди основных причин отказов от вакцинации превалирует недоверие к вакцинам - 39,9%. Кроме того, значимую долю представляют: недостаточное информирование родителей - 17,8%, религиозные причины - 28,8%, иные убеждения - 13,5%. Исследования, проведенные Chephra McKee и соавторами в США, среди причин отказов от вакцинации также выявили, в

качестве основных, такие, как недоверие к вакцинации, недостаточную информированность со стороны медицинских работников, что согласуется с результатами наших исследований [169].

Среди причин противопоказаний от вакцинации являлись 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%. Для сравнения, по данным исследования, проведенного Amit Aharon A. в Израиле, отказ родителей послужил причиной нарушения графика вакцинации в 44,3% случаев [170]. Отсутствие достаточных исследований по изучению причин нарушенного графика вакцинации против пневмококковой инфекции, а именно временных противопоказаний не позволяет в достаточной мере сравнить полученные результаты с имеющимися сведениями в литературных источниках.

Для реализации поставленных задач было обследовано 162 ребенка, из них вакцинированные против пневмококковой инфекции дети составили - 82 (50,6 %), дети с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой инфекции – 80 (49,4 %) в возрасте от 2 месяцев до 3 лет. Обследованные дети были разделены на две группы по возрасту: дети от 2 месяцев до 1 года – 81 (50 %) и дети от 1 года до 3 лет – 81 (50 %). Также все больные дети условно были разделены на две группы в соответствии с тяжестью течения ВП, а именно: в группу с тяжелым течением заболевания вошли 82 ребенка (50,6 %), а с нетяжелым – 80 детей (49,4 %).

При проведении микробиологического исследования мокроты выявлена высокая частота обнаружения *Streptococcus pneumoniae* у детей с нарушенным графиком иммунизации (25%), из них (37,5%) тяжелое течение внебольничной пневмонии. А также высокая частота микст - инфекции в группе вакцинированных детей 21,9%, из них детей относились (42,8%) к тяжелым течением заболевания. Среди микст - инфекций наиболее часто отмечались сочетания возбудителей в возрасте от 2 месяцев до 1 года *Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus aureus* - 19,04%, *Klebsiella pneumoniae* + *Streptococcus pneumoniae* - 9,52%, а у детей от 1 года до 3 лет *Klebsiella pneumoniae* + *Streptococcus pneumoniae* – 19,04%, *Haemophilus influenzae* + *Streptococcus pneumoniae* -14,29%. Общее содержание указанных микроорганизмов у обеих групп при нетяжелой внебольничной пневмонии находилось в пределах нормы: в количестве $10^3 - 10^4$ КОЕ/мл. При тяжелой внебольничной пневмонии у вакцинированных детей преобладала микст - инфекция в количестве от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл 42,8% ($p < 0,05$). У детей с нарушением иммунизации высевалась грамположительная флора в количестве $10^6 - 10^7$ КОЕ/мл составляет в процентном соотношении 62,5% случаев ($p < 0,05$), что определяло степень тяжести внебольничной пневмонии у детей. Проведенные результаты согласуются с данными А.А.Плоскиревой и др. [171], где *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* являются

наиболее значимыми возбудителями как при моноинфекциях у детей, так и в случае развития микст - инфекции.

Подобные результаты были получены Cristiana M.Nascimento-Carvalho. [49, p.29-38], когда данный возбудитель доминировал в этиологии ВП, независимо от тяжести заболевания. В группе детей с тяжелой пневмонией на фоне нарушения иммунизации *Streptococcus pneumoniae* был выявлен в 37,5% случаев, что доказывает влияние вакцинации на этиологическую структуру ВП. В структуре грамотрицательных бактерий выявлены: *Enterobacter aerogens* (8,6% наблюдений), *Acinetobacter baumannii* (6,2 %), *Klebsiella pneumoniae* (4,3 %) и *Proteus mirabilis* (4,3 %); малая роль *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* (3,7 %) и *Klebsiella oxytoca* (3,0 %) также согласуется с результатами данного исследования, где указано, что по мере нарастания тяжести увеличивается доля *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *Klebsiella pneumoniae*, а значение *Mycoplasma pneumoniae* и *Streptococcus pneumoniae* уменьшается.

Микробиологический пейзаж в возрастном аспекте позволяет свидетельствовать о том, в этиологии ВП у детей от 2 месяцев до 1 года лидирующее место занимает *Streptococcus pneumoniae* (16,04%), *Staphylococcus aureus* (8,6%) и *E.coli* (8,6%). У детей старшего возраста, от 1 года до 3 лет также преобладает *Streptococcus pneumoniae* (12,3%), *Staphylococcus aureus* (8,6%), *Mycoplasma pneumoniae* (7,4%). Это подтверждено результатами глобальных исследований Alexander K C Leung et al. [172], по изучению роли этиологических агентов в структуре ВП в возрастном аспекте. Кроме того, ВОЗ [63] декларирует, что такие возбудители, как *Staphylococcus aureus*, особенно *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, вызывающие тяжелые, в том числе и деструктивные пневмонии обуславливают высокую летальность, сохраняющуюся в настоящее время.

Исследования Е.А.Колосковой [135 с.119-120], проведенные на территории РК, при изучении основных клинико–эпидемиологических, микробиологических и молекулярно - генетических характеристик штаммов пневмококка и их серотипов, циркулирующих у детей до 5 лет показали, что *Streptococcus pneumoniae* является основным этиологическим фактором при пневмонии, отите и обструктивном бронхите. Установлен достоверно значимый потенциал серогруппы 10 F/C/33/33/33C,>1), который встречается во всех >1) клинических группах и при оценке эффективности проводимой вакцинации, выявил косвенный положительный эффект вакцинации период 2005-2010 гг. и 2011-2015 гг.

Таким образом, проведенное нами микробиологическое исследование показало, что при тяжелых формах течения ВП, с нарушенным графиком иммунизации против пневмококковой инфекции у детей, значительное место в этиологической структуре занимают *Streptococcus pneumoniae*, а у вакцинированных детей – микст инфекция.

Анализ клинических данных по степени тяжести ВП осуществлялся на основании КП «Пневмония у детей», 2017 г., рекомендаций ВОЗ по диагностике, лечению и профилактике ВП у детей. Клинические симптомы заболевания складывались из явлений интоксикации (общая слабость, одышка), общей воспалительной реакции (повышение температуры тела) и синдромов воспалительных изменений в легких (кашель продуктивный или непродуктивный, втяжение нижней части грудной клетки, ослабленного пупырчатого дыхания, наличие крепитации).

Анализ характера и частоты клинических признаков показал, что жалобы в обеих группах носили схожий характер, однако, достоверно различались у детей с нарушением иммунизации и по степени выраженности ВП. Так, жалобы на кашель предъявляли все исследуемые дети. Продуктивный кашель был более свойственен для нетяжелого течения заболевания. На непродуктивный кашель жаловались 48,1% больных детей в обеих группах. В группе детей с пневмонией нетяжелого течения этот симптом был у 35 % больных, а в группе детей с тяжелой пневмонией частота его составила 73,1 %.

Выраженная одышка у вакцинированных детей (30,4%) и у детей с нарушением иммунизации (58,7%) достоверно чаще выявлялись при тяжелом течении пневмонии ($p < 0,05$). Умеренная одышка наблюдалась у вакцинированных детей (69,6%) и у детей с нарушением иммунизации (41,3%).

Фебрильная температура тела отмечалась у 30 % больных детей в группе с нетяжелой пневмонией, и у 75,6 % - в группе с тяжелой пневмонией. При этом в 1-й группе преобладал субфебрильный (52,4 %) характер, а во 2 группе у детей с нарушением иммунизации фебрильная температура (71,3 %).

Втяжение нижней части грудной клетки, признанного одним из основных критериев тяжелой дыхательной недостаточности (56,7%) наиболее выраженным оказалось у детей ранней возрастной группы, по сравнению с детьми более старшего возраста (45,6%).

При физикальном исследовании ослабленное пупырчатое дыхание у больных детей с тяжелой пневмонией отмечалось в 87,8% случаев, а с нетяжелой пневмонией - 58,7% случаев. Крепитирующие хрипы выявлены у 79,3% детей с тяжелой пневмонией, а с нетяжелой пневмонией - в 36,2% случаев.

По возрастным особенностям при тяжелой пневмонии, в группе вакцинированных детей от 2 месяцев до 1 года, продуктивный кашель наблюдался у 38,1% (95% CI 2,28; 73,92), в то время, как у детей с нарушением иммунизации только у 10% (95% CI 0; 54,4) ($p = 0,031$). В группе вакцинированных детей с тяжелой степенью пневмонии, в возрасте от 1 года до 3 лет, наличие продуктивного кашля в группе, отмечалось у 47,6% (95% CI 14,68; 80,56) детей, а у детей с нарушением иммунизации - у 10% (95% CI 0; 54,4) ($p = 0,005$).

Выраженность одышки, как основного объективного показателя ДН, отчетливо проявилось у детей с тяжелой степенью заболевания. Так, у детей от 2 месяцев до 1 года она наблюдалась у 61,9% (95% CI 33,8; 90)

вакцинированных детей, а у детей с нарушением иммунизации - 90% (95% CI 75,2; 100) (p=0,031). У детей в возрасте от 1 года до 3 лет выраженная одышка в данной группе наблюдалась у вакцинированных детей 57,1% (95% CI 27,34;86,94), а у детей с нарушением иммунизации - у 85% (95% CI 66,87;100), (p=0,045). Полученные результаты согласуются с результатами исследований Clotilde Rambaud-Althaus, Fabrice Althaus, Blaise Genton, (2015) [173], полученные в ходе проведения мет-анализа результатов глобального исследования у детей раннего возраста с ВП.

Втяжение нижней части грудной клетки, признанного одним из основных критерием тяжелой ДН при тяжелой пневмонии было 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). У детей от 1 года до 3 лет оно наблюдалось у 33,3% (95% CI 0;70,5) вакцинированных детей, у детей с нарушением иммунизации в 90% случаев (95% CI 75,2;100) (p=0,000), что подтверждается результатами мет-анализа, указанного выше по оценке выраженной одышки у детей с ВП.

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. У детей от 1 года до 3 лет фебрильная гипертермия наблюдается у 57,1% (95% CI 27,34;86,94) вакцинированных детей, а у детей с нарушением иммунизации 90% (95% CI 75,2;100, p=0,014). По данным авторов Е.В. Сергеева, С.И. Петрова (2016) [174] среди обследованных больных ВП детей, госпитализированных в клинику СПбГПМУ в 2011–2015 гг., все дети, имеющие бактериемическую ВП, лихорадили выше 38,5 °С, из них у 60 % детей лихорадка достигала высоких значений (более 39 °С).

При тяжелой пневмонии ослабление пуэрильного дыхания в группе у детей с нарушением иммунизации отмечался в 100% случаев (95% CI 100;100) (p=0,032), а в вакцинированных детей - в 80,95% случаев (95% CI 61,08;100), Аналогичная ситуация проявилась и в оценке крепитации- она наблюдалась:100% (95% CI 100;100) (p=0,006) этот показатель имел место в группе детей с нарушением иммунизации и 71,43% (95% CI 47,1; 95,76)- в группе вакцинированных. У детей от 1 года до 3 лет ослабление пуэрильного дыхания отмечалась в группе у 71,4% (95% CI 33,8;90) вакцинированных детей, в группе у детей с нарушением иммунизации у всех отмечалась ослабление пуэрильного дыхания 100% (95% CI 100;100) (p=0,006). У всех вакцинированных детей от 1 года до 3 лет наблюдалась крепитация 61,9% (95% CI 33,8;90), а у 85% (95% CI 66,87;100) детей с нарушением иммунизации.

По данным А. С. Ахатовой (2017) [175], анализ клинических проявлений ВП у детей основывался на наличии общеклинических проявлений: нарушение аппетита, сна, лихорадка; бронхолегочных и внелегочных проявлений, включающих в себя кашель, одышку, наличие мокроты, ее характер, характеристику дыхания, крепитацию, шум трения плевры, тахикардию, нарушение сознания. В ходе исследования у обследованных детей выявлен ряд

симптомов: лихорадка определялась как субфебрильная у 32,4% детей, фебрильная температура регистрировалась у 62,8% детей, кашель отмечался у 95,8% наблюдаемых детей, соответственно сухой кашель отмечался у 23,5% детей, влажный с мокротой, слизистого характера – у 69,5%, гнойного характера – у 0,5% детей. Одышка зарегистрирована у 92,3% обследованных, одышка в покое – у 1,2%. Сухие и влажные хрипы различной степени выраженности выявлялись у всех детей, у 79,5% аускультативно определялась крепитация.

Анализ локализации патологического процесса при рентгенологическом обследовании показал, что в группе у вакцинированных детей преобладало очаговое поражение пневмонии 57,14% (95% CI 27,34;86,94), а у детей с нарушением иммунизации больше сегментарное поражение 60% (95% CI 27,34;86,94). Рентгенологическая картина у вакцинированных детей характеризовалась поражением в виде инфильтрации одного или двух сегментов 33,33% (95% CI 0;70,5), тогда как во второй группе у детей с нарушением иммунизации отмечалось доленое поражение – 5 % случаев (95% CI 0;50,62), ($p < 0,05$). В целом, выявленный нами характер рентгенологических данных ВП согласуется с данными других авторов [49 p.32, 64 с.133-136].

Пульсоксиметрия, как один из наиболее информативных, неинвазивных методов измерения оксигемоглобина в артериальной крови (сатурации) проводилась всем детям (162) при поступлении в стационар. При тяжелой ВП более низкие показатели сатурации кислорода регистрировались у вакцинированных детей составила 31,9% , а у 75% ($p < 0,05$) детей с нарушением иммунизации. Достоверные отличия у вакцинированных детей выраженности ДН были выявлены и при нетяжелой пневмонии-17,5%, по сравнению с группой детей с нарушением иммунизации - 52,5% ($p < 0,05$). Нами было выявлено изменения качественных показателей пульсоксиметрии как в группе у вакцинированных детей 98 [92;100] % Me [Lq; Uq], так и в группе детей с нарушением графика иммунизации 93,0 [90,5;95,5] % Me [Lq; Uq] по сравнению с контрольной группой 100 [99;100] % Me [Lq; Uq]. Выраженная гипоксемия наблюдалась (дыхательная недостаточность) в группе у детей с нарушением иммунизации ($p < 0,05$).

В результате проведенного статистического исследования было определено, что в группе детей вакцинированных и детей с нарушением иммунизации внебольничная пневмония отличается по характеру начала заболевания, вовлечением в воспалительный процесс легких с преимущественным поражением сегментов и долей, при пульсоксиметрии положительной дыхательной недостаточности, наличием в клинической картине лихорадки, одышки, втяжением нижней части грудной клетки, ослаблением пуэрильного дыхания, наличием крепитации; высоким уровнем СОЭ, лейкоцитов и СРБ.

Нами проведено изучение одного из показателей клеточного звена иммунитета, провоспалительного цитокина МСР-1. Проведение определения данного маркера выявило достоверное увеличение провоспалительного

цитокина МСР-1 в моче ($p < 0,05$) у детей с нарушением сроков иммунизации с тяжелым течением ВП, в отличие от группы вакцинированных детей. Так, у детей в возрасте от 2 месяцев до 1 года данный показатель составил 6,46 [4,41; 9,02] пг/мл Me [Lq; Uq], а у детей с нарушением иммунизации – 11,73 [6,57; 30,08] пг/мл Me [Lq; Uq] ($p = 0,036929$). В возрастной группе детей от 1 года до 3 лет с тяжелой внебольничной пневмонией уровень цитокина МСР -1 у вакцинированных детей он имел меньшие значения: 5,76 [4,03; 9,07] пг/мл Me [Lq; Uq] и 10,81 [6,22; 19,28] пг/мл Me [Lq; Uq] ($p = 0,015282$) соответственно.

Уровень МСР -1 у вакцинированных детей при нетяжелой ВП у детей в возрасте от 2 месяцев до 1 года составил 1,51 [0,01; 2,02] пг/мл Me [Lq; Uq], а у детей с нарушением иммунизации – 2,34 [0,02; 3,63] пг/мл Me [Lq; Uq]. Показатели данного маркера в группе детей от 1 года до 3 лет с нетяжелой ВП не выявил существенных различий, как и другие показатели при данной форме ВП. Это указывает на высокую диагностическую значимость МСР – 1 как провоспалительного маркера и глубине воспалительных изменений. Об этом также свидетельствуют исследования Т.А.Сираевой [176], где в группе пациентов с хроническим гломерулонефитом МСР-1 было высоким и характеризовало активность течения воспалительного процесса. При этом, в группе вакцинированных детей этот показатель имел существенно низкие значения: 1,30 [0,01; 2,05] пг/мл Me [Lq; Uq], с нарушением иммунизации – 1,88 [0,06; 2,56] пг/мл Me [Lq; Uq] (критерии Kruskal-Wallis $p < 0,05$) незначимы, по сравнению с контрольной группой – 0,37 [0,00; 0,809] пг/мл Me [Lq; Uq].

Изучен уровень коэффициента корреляции МСР – 1 в моче и СРБ в сыворотке крови, а также микробиологическая картина ВП у детей. Полученные результаты выявили положительные связи содержания МСР – 1 в моче обследованных детей с микробиологической картиной заболевания. Наиболее выраженный уровень взаимосвязи МСР – 1 и СРБ определялся по показателю наличия грамположительной инфекции, с большой долей *Streptococcus pneumoniae* у детей с ВП ($r = 0,763$ сильная, положительная связь) ($p = 0,000$). Также нами выявлена $r = 0,908$ сильная, положительная связь ($p = 0,000$) у детей в возрасте от 2 мес до 3 лет, по микст- инфекции, уровням МСР – 1 и СРБ. При этом, выраженным и достоверно значимым оказался коэффициент корреляции между МСР – 1, СРБ и грамотрицательной инфекцией ($r = 0,748$ сильная, положительная связь) ($p = 0,040$). Достаточно значимым оказался и коэффициент корреляции МСР – 1 и СРБ с показателем наличия грибковой инфекции у обследованных детей, который составил $r = 0,775$ (сильная, положительная).

Полученные данные количественного уровня цитокина МСР – 1 в моче позволяют использовать значения уровня МСР – 1 для прогнозирования тяжести ВП у детей. Проведенный комплексный анализ оценки состояния больного ребенка при ВП, дополненного исследованием МСР – 1 в моче, позволил нам использовать его для ранней диагностики и прогнозирования тяжести течения ВП. Проведенные немногочисленные исследования [19 с.47-54, 20 с.2-77, 21 р.1-12, 22 с.12-18, 23 с.14-20], проведенные для изучения МСР-1

в патогенезе ряда заболеваний, в частности псориаза, ревматоидного артрита, атеросклероза, несмотря на разнонаправленность изучаемой патологии, выявили схожие результаты. Выявленное в наших исследованиях значительное повышение данного показателя у детей с нарушением сроков иммунизации против пневмококковой с тяжелым течением ВП указывают на выраженность воспалительного процесса, что в сочетании с высокими коррелятивными связями с другими маркерами воспаления позволяют использовать его в комплексной оценке степени тяжести ВП.

Математическое моделирование в сфере деятельности педиатра важно тем, что обеспечивает объективный подход к оценке тяжести состояния ребенка, позволяя правильно поставить диагноз, определить прогноз, назначить адекватную терапию. Именно поэтому на следующем этапе исследования мы разработали математическую модель тяжести течения пневмонии для проведения диагностики при поступлении детей в стационар. При проведении логистической регрессии клинических, лабораторных и инструментальных данных для создания математических моделей руководствовались реальными этапами диагностики в процессе оказания медицинской помощи детям с пневмонией. Именно поэтому мы пытались определить комплекс наиболее простых клинических, лабораторных и инструментальных данных, которые могут быть получены уже на начальном этапе обследования ребенка.

При разработке модели мы учитывали наиболее важные признаки заболевания. Для осуществления данной задачи была использована логистическая регрессия.

В математическую модель тяжести течения ВП, с учетом уровня значимости были включены восемь признаков: кашель - (68,75%) ($p=0,000$), одышка - (71,25%) ($p=0,003$), наличие крепитации - (72,5%) ($p=0,002$), пульсоксиметрия - (63,75%) ($p=0,013$), МСР – 1 - ($p<0,004$), СОЭ - (74,5%) ($p=0,021$), СРБ - (88,75%) ($p=0,003$), лейкоциты - (73,75%) ($p=0,002$). При их выборе были учтены возможности для раннего реагирования на патологические изменения тяжести течения заболевания. В порядке влияния были расположены по их значимости: кашель, одышка, пульсоксиметрия, увеличение провоспалительного цитокина МСР – 1, содержание лейкоцитов и СРБ.

Первым признаком по значимости являлся кашель - (68,75%) ($p=0,000$). Вторым, по значимости, признаком явилась одышка - (71,25%) ($p=0,003$). Ее степень выраженности напрямую зависит от объема поражения легких, пораженных воспалительным процессом. Синдромом воспалительных изменений в легких являлось наличие крепитации - (72,5%) ($p=0,002$). В начале заболевания оказалось самым информативным признаком из всех данных показатели цитокина МСР – 1 - (88,9%) ($p=0,004$). Уровень лейкоцитов в периферической крови - (73,75%) ($p=0,002$) и СОЭ - (74,5%) ($p=0,021$). Содержания СРБ у детей тоже являлось значимым (88,75%) ($p=0,021$). Далее, по степени информативности, оказался инструментальный метод исследования – пульсоксиметрия- (63,75%) ($p=0,013$). Поэтому в математическую модель были введены лишь наиболее значимые показатели. Данную модель можно

использовать с целью ранней оценки степени тяжести заболевания – уже в первые сутки госпитализации больных детей. После обследования больного ребенка в приемном отделении или при поступлении в профильное отделение.

Полученная в ходе исследования математическая модель является статистически значимой ($p < 0,00001$) и обладает высокой прогностической способностью (89,1 %).

Эффективность использования математической модели для прогнозирования тяжести течения ВП у детей нашла свое отражение в исследовании А.С.Ахаевой [177]. Автором разработана математическая модель прогнозирования тяжести течения ВП у детей от 5 до 14 лет методом дискриминантного анализа и множественной линейной регрессии. Было показано, что неблагоприятный прогноз тяжести течения ВП обуславливают такие факторы, как ОРВИ в период беременности, табачный дым в период беременности, переутомление, повышение АД в период беременности, прибавка в массе и росте на 1 году жизни, раннее искусственное вскармливание, аллергический дерматит на 1 году жизни и лабораторные данные. Взаимосвязи уровня маркеров воспаления такие как PCT, CRP, IL-6, TNF- α в сыворотке крови и моче у детей с внебольничной пневмонией определялись на основе уравнения модели множественной линейной регрессии. Согласно полученным результатам статистически значимыми признаками оказались показатели CRP в сыворотке крови, IL-6 в сыворотке крови, PCT в моче, IL-6 в моче ($p < 0,05$). В связи с этим другие признаки, компьютерной программой были изъяты из модели. В нашей работе математическая модель разработана с помощью логистической регрессии. В данную модель были включены такие показатели, как наличие вакцинации, клинические симптомы, данные инструментальных методов, лабораторных методов и маркера воспаления MCP – 1.

Использованная в нашем исследовании логистическая модель оценки степени тяжести ВП у вакцинированных детей и с нарушением иммунизации от 2 мес до 3 лет позволяет уже на ранних этапах заболевания, с момента поступления оценить степень тяжести ребенка. Быстрота и несложность ее использования врачами, начиная с приемного отделения детской больницы, улучшает индивидуальный прогноз течения заболевания. Кроме того, выбранные в модели показатели, среди которых кашель, одышка, пульсоксиметрия, СРБ наиболее приближены к рекомендациям ВОЗ по диагностике ВП у детей, а также национальным клиническим протоколам РК. Высокая же значимость таких показателей, как MCP-1, наряду с другими лабораторными показателями, полученная в ходе проведения Wald's Chi-square теста, дополнила выбор наиболее информативных и достоверных показателей в оценке степени тяжести вакцинированных детей и с нарушением иммунизации. В то же время, работы, посвященные комплексному подходу к оценке прогнозирования тяжести течения ВП у детей немногочисленны, изучены преимущественно у взрослых пациентов и, как правило, ограничиваются только несколькими факторами и клиническими симптомами.

Таким образом, примененный нами комплекс клинических, функциональных, микробиологических и иммунологических методов исследования позволяет улучшить эффективность своевременной диагностики внебольничной пневмонии у вакцинированных пневмококковой вакциной детей на стационарном уровне, а также улучшить индивидуальный прогноз течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Причиной 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 структуре возбудителей внебольничной пневмонии своевременно вакцинированных пневмококковой вакциной детей от 2 мес до 3 лет преобладает микст инфекции - 21,9%. Микробиологический пейзаж представлен сочетанием возбудителей в возрасте от 2 месяцев до 1 года *Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus aureus* - 19,04%, *Klebsiella pneumoniae* + *Streptococcus pneumoniae* - 9,52%, а у детей от 1 года до 3 лет *Klebsiella pneumoniae* + *Streptococcus pneumoniae* - 19,04%, *Haemophilus influenzae* + *Streptococcus pneumoniae* - 14,29%. В группе детей с нарушенным графиком вакцинации доминирует *Streptococcus pneumoniae* - 25%. В структуре грамотрицательных бактерий преобладали: *Enterobacter aerogenes* (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 клетки было 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 цитокина MCP-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] ($p=0,000001$). Наиболее

высокие показатели выявлены у детей от 2 мес до 1 года с нарушением иммунизации, где данный показатель у детей с тяжелой внебольничной пневмонией -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] ($p=0,000002$).

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 %) является статистически значимой ($p<0,00001$).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2015 году: стат. сб. / сост. Г.Б. Жаксылыкова, Г.Н. Бермагамбетова и др. – Астана, 2016. – 358 с.

2 Бегайдарова Р.Х., Азимбаева Н.Ю., Искакова Г.Д. и др. Эпидемиологическое обоснование вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в республике Казахстан (Сообщение 2) // Медицина и экология. – 2011. – №1. – С. 40-44.

3 Levels & Trends in Child Mortality: report 2017 / The UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. – NY., 2017. – 40 p.

4 Bektur C.R., Nurgozhin T.S. Evaluation of health outcomes and cost-effectiveness of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccination for infants in Kazakhstan // Clinical Therapeutics. – 2015. – Vol. 37, Issue 8. – P. e76.

5 Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators // Lancet Infect Dis. – 2018. – Vol. 18, Issue 11. – P. 1191-1210.

6 Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: принят 7 июля 2020 года, №360-VI // <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360>. 25.05.2020.

7 Перова А.Л., Рулева А.А. Вакцинация против пневмококковой инфекции // Лечение и профилактика. – 2013. – №4(8). – С. 43-53.

8 At least 80 million children under one at risk of diseases such as diphtheria, measles and polio as COVID-19 disrupts routine vaccination efforts, warn Gavi, WHO and UNICEF. World Health Organization // <https://www.unicef.org/turkiye/en/press-releases/least-80-million-children-under-one-risk-diseases-such-diphtheria-measles-and-polio>. 22.05.2020.

9 Fathima P. The impact of pneumococcal vaccination on bacterial and viral pneumonia in western australian children: record linkage cohort study of 469589 births, 1996-2012 // Clin Infect Dis. – 2018. – №66. – P. 1075-1085.

10 Приказ Министра национальной экономики Республики Казахстан. Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования по проведению профилактических прививок населению»: утв. 6 марта 2015 года, №190 // <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500010740>. 04.02.2020.

11 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок: утв. 21 октября 2020 года, №ҚР ДСМ-146/2020 // <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2000021485>. 04.02.2020.

12 Attwell K., Navin M.C., Lopalco P.L. et al. Recent vaccine mandates in the United States, Europe and Australia: A comparative study // Vaccine. – 2018. – Vol. 36, Issue 48. – P. 7257-7438.

13 Damnjanović K. et al. Parental Decision-Making on Childhood Vaccination // *Front Psychol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 735-1-735-32.

14 Романова Е.Н. Уровень в крови цитокинов (ifny, tnfa, il-10) и молекулы межклеточной адгезии (sicam-1) при пневмонии у больных гриппом а/шш // *Медицинская иммунология.* – 2012. – Т. 14, №1-2. – С. 153-156.

15 Pizzutto S.J., Upham J.W., Yerkovich St.T. et al. High Pulmonary Levels of IL-6 and IL-1 β in Children with Chronic Suppurative Lung Disease Are Associated with Low Systemic IFN- γ Production in Response to Non-Typeable Haemophilus influenza // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, Issue 6. – P. e0129517-1-e0129517.

16 Yan T. Role of anti-inflammatory cytokines in pathogenesis of pediatric mycoplasma pneumoniae pneumonia // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2016. – Vol. 30, Issue 2. – P. 541-545.

17 Vasconcellos Â.G., Clarêncio J., Andrade D. et al. Systemic cytokines and chemokines on admission of children hospitalized with community-acquired pneumonia // *Cytokine.* – 2018. – №107. – P. 1-8.

18 Батюшин М.М. Моноцитарный хемоаттрактный протеин -1: роль в развитии тубулоинтерстициального фиброза при нефропатиях // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2017. – Т. 12, №2. – С. 234-239.

19 Буланов Н.М., Серова В.Г., Кузнецова Е.И. и др. Молекулы повреждения почечной ткани (KIM-1, MCP-1) и коллаген IV типа в оценке активности ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами гломерулонефрита // *Терапевтический архив.* – 2017. – Т. 89, №6. – С. 48-55.

20 Коломеец Н.Ю., Аверьянова Н.И., Щекотова А.П. и др. Исследование экскреции с мочой моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 как метод мониторинга активности воспалительного процесса в интерстициальной ткани почек у детей с гломерулонефритом // *Методы диагностики и технологии.* – 2012. – Т. 29, №4. – С. 72-77.

21 Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes // *Cytokine.* – 2012. – Vol. 60, Issue 1. – P. 1-12.

22 Батюшин М.М., Гадаборшева Х.З. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1: роль в развитии тубулоинтерстициального фиброза при нефропатиях // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2017. – Т. 12, №2. – С. 234-239.

23 Добронравов В.А., Смирнов К.А., Афанасьев Б.В., и др. Острое повреждение почек и тубулярные биомаркеры при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Терапевтический архив.* – 2016. – Т. 88, №6. – С. 14-20.

24 М.С. Савенкова, С.Г. Врублевский, Е.С. Персиянинова, В.О. Трунов, И.В. Куренков, А.Х. Сиднев, А.В. Зуева. Деструктивная пневмония: улучшение качества оказания медицинской помощи — в реальном взаимодействии педиатра и хирурга // *Трудный диагноз в педиатрии* -2018.- №6.

25 Высочина И.Л., Кривуша Е.Л., Русакова Е.А. Внебольничная пневмония у детей // *Журнал здоровье ребенка.* – 2014. – №2(53). – С. 101-105.

26 Ki Wook Yun , Rebecca Wallihan , Alexis Juergensen , Asuncion Mejias , Octavio Ramilo. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts // Am J Perinatol. – 2019. -№36(S 02). –P.54-57.

27 WHO, UNICEF, On 5th World Pneumonia Day, global health bodies highlight essential interventions that will help reduce burden of disease // <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2013/world-pneumonia-day-20131112/en/index.html>.

28 Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis // Lancet. – 2015. – Vol. 385, Issue 9966. – P. 430-440.

29 Pervaiz F., Chavez M.A., Ellington L.E. et al. Building a Prediction Model for Radiographically Confirmed Pneumonia in Peruvian Children: From Symptoms to Imaging // Chest. – 2018. – Vol. 154, Issue 6. – P. 1385-1394.

30 Ning G., Wang X., Wu D. et al. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: A systematic review // Hum Vaccin Immunother. – 2017. – Vol. 13, Issue 13. – P. 2742-2750.

31 Лютина Е. И., Манеров Ф. К. Заболеваемость и смертность от внебольничной пневмонии у детей и подростков, проживающих в Кузбассе // Педиатрия. – 2015. – № 2. - С. 203-206.

32 Havers F.P., Fry A.M., Goswami D. et al. Population-based Incidence of Childhood Pneumonia Associated With Viral Infections in Bangladesh // Pediatr Infect Dis J. – 2019. – Vol. 38, Issue 4. – P. 344-350.

33 Ethiopian Demographic and Health Survey // <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR328/FR328pdf>. 04.05.2020.

34 О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государ. док. / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., 2019. – 254 с.

35 Охрана здоровья и здоровый образ жизни. Первичная заболеваемость детей до 5 лет // Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. <https://bala.stat.gov.kz/pervichnaya-zabolevaemost-detej-do-5-let/>.

36 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: стат. сб. / сост. Э.К. Кайдар, А.А. Кенесова и др. – Астана, 2018. – 354 с.

37 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: стат. сб. / сост. З.Д. Ахметова, Г.Б. Жаксалыкова, С.С. Шайхиев и др. – Астана, 2020. – 324 с.

38 Фатуллаева Г.А., Богданова Т.М. Пневмония – актуальная проблема медицины // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №5. – С. 55.

39 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: стат. сб. / сост. И.В. Юрченко, Г.С. Сабыров и др. – Астана, 2019. – 324 с.

40 Ибрагимова Ж.Р., Пикуза О.И., Файзулина Р.А. и др. Этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста // Практическая медицина. – 2013. – №5(74). – С. 75-78.

41 Ильенкова Н.А., Протасова И.Н., Соколовская Е.С. Внебольничная пневмония у детей, вызванная пневмококками mlsb- и m-фенотипа: клинические случаи // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – №16(2). – С. 175-179.

42 Neuman M. et al. Prediction of Pneumonia in a Pediatric Emergency Department // Pediatrics. – 2014. – Vol. 128, Issue 2. – P. 246-253.

43 Миронова Э.В., Долбня С.В. Пневмонии у детей младшего возраста: метод. разраб. – Ставрополь, 2016. – 24 с.

44 Шихнебиев Д.А. Современные подходы к антимикробной терапии внегоспитальных пневмоний (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №4. – С. 101-104.

45 Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей // Фарматека. – 2012. – №1. – С. 58-63.

46 Геппе Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л., Манеров Ф. К. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика // Научно-практическая программа. Москва. – 2011.

47 Kimberly S., Burton L. H.. Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia // American Family Physician. – 2012. – Vol.86. -№7.

48 Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C. et al. Cap in children // In book: Community-acquired pneumonia. – London, 2014. – P. 130-139.

49 Cristiana M.Nascimento-Carvalho. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management Pneuonia adquirida na comunidade em crianças: as evidências mais recentes para um manejo atualizado // Jornal de Pediatria. – 2020. - Vol.96. – P.29-38

50 Rudan I., O'Brien K.L., Nair H. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries // J. Glob. Health. – 2013. – Vol. 3, Issue 1. – P. 010401-1-010401-15.

51 Shin E.J., Kim Y., Jeong J.Y. et al. The changes of prevalence and etiology of pediatric pneumonia from National Emergency Department Information System in Korea, between 2007 and 2014 // Korean J Pediatr. – 2018. – Vol. 61, Issue 9. – P. 291-300.

52 Ning G., Wang X., Wu D. et al. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001-2015: a systematic review // Hum Vaccin Immunother. – 2017. – Vol. 13. – P. 2742-2750.

53 Lu M.P., Ma L.Y., Zheng Q. et al. Clinical characteristics of adenovirus associated lower respiratory tract infection in children // *World J Pediatr.* – 2013. – Vol. 9. – P. 346-349.

54 Nascimento-Carvalho E.C., Vasconcellos Â.G., Clarêncio J. et al. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies // *Pediatr Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, Issue 1. – P. 169-176.

55 Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей // *Клинические рекомендации.* – 2015. – Т. 12, №5. – С. 550-558.

56 Джумаева Л.Ф., Исмоилов К.И., Саторов С. и др. Пневмония у новорожденных и детей грудного возраста: этиологическая структура и клиничко-рентгенологические особенности // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.* – 2018. – Т. 8, №2. – С. 197-202.

57 Батырханов Ш.К., Абдуллаева Г.М., Мусабекова Р.К. и др. К вопросу о внебольничной пневмонии у детей раннего возраста // *Вестник КазНМУ.* – 2017. – №4. – С. 79-80.

58 Zhou Y., Gao H. et al. Biogeography of the ecosystems of the healthy human body // *Genome Biol.* – 2013. – Vol. 14. – R.1-1-R.1-17.

59 Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / Human Microbiome Project C // *Nature.* – 2012. – Vol. 486, Issue 7402. – P. 207-214.

60 Pettigrew M.M., Gent J.F., Kong Y. et al. Association of sputum microbiota profiles with severity of community-acquired pneumonia in children // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 317-1-317-13.

61 Lu Z., Dai W., Liu Y. et al. The alteration of nasopharyngeal and oropharyngeal microbiota in children with MPP and non-MPP // *Genes.* – 2017. – Vol. 8, Issue 12. – P. 380-1-380-9.

62 Hasegawa K., Mansbach J.M., Ajami N.J. et al. Association of nasopharyngeal microbiota profiles with bronchiolitis severity in infants hospitalised for bronchiolitis // *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 48. – P. 1329-1339.

63 Надеев А.П., Козяев М.А., Абышев А.А., Чеканов М.Н. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клиничко-морфологические параллели // *Journal of Siberian Medical Sciences* 4 (2019) 20–29. doi: 10.31549/2542-1174-2019-4-20-29.

64 Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у детей // *Здоровье ребенка.* – 2016. – №1(69). – С. 133-136.

65 Хохлова Т.А., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К. и др. Клиническая неэффеkтивность терапии макролидами внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей на догоспитальном этапе // *Педиатрия.* – 2016. – Т. 95, №1. – С. 164-168.

66 Wojsyk-Banaszak I., Breborowicz A. Pneumonia in Children // https://cdn.intechopen.com/pdfs/42153/InTech-Pneumonia_in_children. 30.04.2019.

67 World health statistics. 2015 // http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/. 30.04.2019.

68 Бюллетень Всемирной организации здравоохранения// Информационный бюллетень [http:// www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/). 30.04.2019.

69 Таточенко В. К. Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2021. –Том 66. - №1. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21>.

70 Ильенкова Н.А., Протасова И.Н., Соколовская Е.С. Внебольничная пневмония у детей, вызванная пневмококками MLSB-и M-фенотипа: клинические случаи // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, №2. – С. 175-179.

71 Зарипова А.З., Валиева Р.И., Баязитова Л.Т., Целищева М.В.. Диагностика пневмококковых инфекций респираторного тракта // Практическая пульмонология. – 2018. - № 4. – С.74-79.

72 Feikin D.R., Kagucia E.W., Loo J.D. et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites // PLoS Med. – 2013. – Vol. 10, Issue 9. – P. e1001517-1-e1001517-20.

73 Weil-Olivier C., van der Linden M., de Schutter I. et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective // BMC Infect Dis. – 2012. – Vol. 12. – P. 207-1-207-16.

74 Tregnaghi M.W., Saez-Llorens X., Lopez P. et al. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial // PLoS Med. – 2014. – Vol. 11, Issue 6. – P. e1001657-1-e1001657-21.

75 Kilpi T.M., Jokinen J., Puumalainen T. et al. Effectiveness of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine against pneumonia in children: A cluster-randomised trial // Vaccine. – 2018. – Vol. 36, Issue 39. – P. 5891-5901.

76 Schuck-Paim C., Taylor R.J., Alonso W.J. et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine introduction on childhood pneumonia mortality in Brazil: a retrospective observational study // Lancet Glob Health. – 2019. – Vol. 7, Issue 2. – P. e249-e256.

77 Quirk S.J., Haraldsson G., Hjálmsdóttir M.Á. et al. Vaccination of Icelandic Children with the 10-Valent Pneumococcal Vaccine Leads to a Significant Herd Effect among Adults in Iceland // J Clin Microbiol. – 2019. – Vol. 57, Issue 4. – P. e01766-18-1-e01766-18-10.

78 Alvarado S., Cavada G., Villena R. et al. Impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on the southern area of Santiago (Chile), 2009-2015 Efeito da vacina pneumocócica 10-valente conjugada na região sul de Santiago, Chile, 2009-2015 // Rev Panam Salud Publica. – 2018. – Vol.42: - P. e155-1-e155-8.

79 Ruvinsky R.O., Rearte A., Kupervaser J. et al. Community acquired pneumonia incidence among children less than 5 years of age in Concordia, Argentina: vaccination impact // Rev Panam Salud Publica. – 2018. – Vol. 42. – P. e167-1-e167-9.

80 Wahl B., Sharan A. et al. National, regional, and state-level burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in India: modelled estimates for 2000-15 // *Lancet Glob Health*. – 2019. – Vol. 7, Issue 6. – P. e735-e747.

81 World Health Statistics 2020 visual summary // <https://www.who.int/data/gho/whs-2020-visual-summary>. 14.06.2021.

82 La Vincente S.F., Von Mollendorf C., Ulziibayar M. et al. Evaluation of a phased pneumococcal conjugate vaccine introduction in Mongolia using enhanced pneumonia surveillance and community carriage surveys: a study protocol for a prospective observational study and lessons learned // *BMC Public Health*. – 2019. – Vol. 19. – P. 333-1-333-17.

83 Luna C.M., Pulido L., Niederman M.S. et al. Decreased relative risk of pneumococcal pneumonia during the last decade, a nested case-control study // *Pneumonia (Nathan)*. – 2018. – Vol. 10. – P. 9-1-9-10.

84 Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: утв. 21 марта 2014 года, №125н // <https://normativ.kontur.ru/document?>. 14.06.2021.

85 Van Werkhoven C.H., Huijts S.M. Vaccines to Prevent Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia // *Clin Chest Med*. – 2018. – Vol. 39, Issue 4. – P. 733-752.

86 Таточенко В.К., Намазова-Баранова Л.С. 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина // *Вопросы современной педиатрии*. – 2012. – №2. – С. 44-47.

87 Таточенко В.К. Бремя пневмококковой инфекции в Российской Федерации // *Педиатрическая фармакология*. – 2012. – №1. – С. 16-16.

88 Chuchalin A.G., Bilichenko T.N. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccination // *Ter Arkh*. – 2018. – Vol. 90, Issue 1. – P. 22-26.

89 Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S.pneumoniae* и *H.influenzae* в этиологии данных заболеваний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2013. – Т. 15, №4. – С. 246-260.

90 Рудакова А.В., Баранов А.А., Лобзин Ю.В. и др. Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в Российской Федерации // *Вопросы современной педиатрии*. – 2014. – №1. – С. 51-59.

91 Карибаева И.К. Результаты вакцинации детей против пневмококковой инфекции в отдельных регионах Республики Казахстан // <https://kaznmu.edu.kz/wp-content/uploads/2013/04/>. 14.06.2021.

92 «Оценка клинической эффективности иммунизации детей против

пневмококковой инфекции в Казахстане» // Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения». Астана. – 2016.

93 Принципы и соображения относительно включения вакцины в национальную программу иммунизации: от принятия решения до практической реализации и мониторинга / ВОЗ. – Женева, 2014. – 142 с.

94 Бегайдарова Р.Х., Айтыкова Г.К., Юнгштейн Л.Б. и др. Современное состояние пневмококковой инфекции, возможности вакцинопрофилактика (сообщение 1) // Медицина и экология. – 2011. – №1. – С. 37-39.

95 Указ Президента Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 годы: утв. 29 ноября 2010 года, №1113 // <https://adilet.zan.kz/rus/docs/U1000001113/links>. 14.06.2021.

96 Геппе Н.А., Малахов А.Б., Волков И.К. и др. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей // Русский медицинский журнал. – 2014. – №3. – С. 188-193.

97 Постановление Правительства Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы // <https://adilet.zan.kz/rus/docs>. 14.06.2021.

98 Карибаева И.К., Аймбетова Г.Е., Амиреев С.А. и др. Оценка программы вакцинации против пневмококковой инфекций в Мангистауской области Республики Казахстан // Экология человека. – 2015. – №3. – С. 32-39.

99 Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. – М., 2012. – 479 с.

100 Князева М.А., Атекова Б.С. Анализ внебольничных пневмоний у детей // Научный медицинский вестник ЮГРЫ. – 2015. – №1-2(7-8). – С. 87-90.

101 Рамазанова Б.А., Ералиева Л.Т., Мустафина К.К., Колоскова Е.А. Мультицентровое исследование распространённости фарингеального носительства *Streptococcus pneumoniae* на отдельных территориях Республики Казахстан и после начала противопневмококковой вакцинации // Антибиотики и Химиотерапия. – 2017. -№ 62(5-6). –С.35-42.

102 Goodman D., Crocker M.E., Pervaiz F. et al. Challenges in the diagnosis of paediatric pneumonia in intervention field trials: recommendations from a pneumonia field trial working group // *Lancet respiratory medicine*. – 2019. – Vol. 12. – P. 1068-1083.

103 Ткачева А.А., Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Ясаков Д.С.. Внебольничная пневмония у детей // *Фарматека*. – 2021. - №1. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.1.68-74>.

104 Pizzutto S.J., Upham J.W., Yerkovich St.T. et al. High Pulmonary Levels of IL-6 and IL-1 β in Children with Chronic Suppurative Lung Disease Are Associated with Low Systemic IFN- γ Production in Response to Non-Typeable *Haemophilus influenzae* // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, Issue 6. – P. e0129517-1-9.

105 Насонов Е.Л., Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6) //

Научно-практическая ревматология. – 2022. - №60(5). – С.505-518.
<https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-505-518>.

106 Vasconcellos Â.G., Clarêncio J., Andrade D. et al. Systemic cytokines and chemokines on admission of children hospitalized with community-acquired pneumonia // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 107. – P. 1-8.

107 Yu Z.W., Qian J., Gu X.H. et al. Changes in serum inflammatory factors in wheezing infants with community-acquired pneumonia // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2015. – Vol. 17, Issue 8. – P. 815-818.

108 Brito C.A.A., Silva L. et al. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia // *BMC Pulm Med*. – 2016. – Vol. 16, Issue 1. – P. 170-1-170-10.

109 Sun L., Cornell T.T., LeVine A. et al. Dual role of interleukin-10 in the regulation of respiratory syncytial virus (RSV)-induced lung inflammation // *Published online*. – 2013. – Vol. 172, Issue 2. – P. 263-279.

110 Kapanadze N., Pantsulaia I., Chkhaidze I. Cytokines profile and its connection with disease severity in community-acquired pediatric pneumonia // *Georgian med news*. – 2018. – Vol. 284. – P. 103-108.

111 Li W., Liu Y.-J., Zhao X.-le et al. Th1/Th2 Cytokine Profile and Its Diagnostic Value in Mycoplasma pneumoniae Pneumonia // *Iran J Pediatr*. – 2016. – Vol. 26, Issue 1. – P. e3807-1-e3807-5.

112 Ding S., Wang X., Chen W. et al. Decreased Interleukin-10 Responses in Children with Severe Mycoplasma pneumoniae Pneumonia // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, Issue 1. – P. e0146397-1-e0146397e-7.

113 Medjo B., Atanaskovic-Markovic M., Nikolic D. et al. Increased Serum Interleukin-10 but not Interleukin-4 Level in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia // *J Trop Pediatr*. – 2017. – Vol. 63, Issue 4. – P. 294-300.

114 Трошина Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма // *Проблемы Эндокринологии*. – 2021. -№ 67(2). –С.4-9. <https://doi.org/10.14341/probl12744>.

115 Phung T.T.B., Suzuki T., Phan P.H. et al. Pathogen screening and prognostic factors in children with severe ARDS of pulmonary origin // *Pediatr Pulmonol*. – 2017. – Vol. 52, Issue 11. – P. 1469-1477.

116 Xu X.F., Li X.J., Liu J.L. et al. Serum cytokine profile contributes to discriminating M. pneumoniae pneumonia in children // *Cytokine*. – 2016. – Vol. 86. – P. 73-78.

117 Zhang Y., Mei S., Zhou, Y. et al. Cytokines as the good predictors of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in school-aged children // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 37037-1-37037-6.

118 Yong K.K., Chang J.H., Chien M.H. et al. Plasma Monocyte Chemoattractant Protein-1 Level as a Predictor of the Severity of Community-Acquired Pneumonia // *Int J Mol Sci*. – 2016. – Vol. 17, Issue 2. – P. 179-1-179-9.

119 Donzis EJ, Tronson NC. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences // *Neurobiology of*

Learning and Memory. – 2014. - №115. –P.68-77.doi: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.008>.

120 Gulati K., Guhathakurta S., Joshi J. et al. Cytokines and their role in health and disease: A brief overview // *Moj immunology*. – 2016. – Vol. 4, Issue 2. – P. 00121-1-00121-9.

121 Shachar I., Karin N. The dual roles of inflammatory cytokines and chemokines in the regulation of autoimmune diseases and their clinical implications // *J Leukoc Biol*. – 2013. – Vol. 93, Issue 1. – P. 51-61.

122 Holdsworth S.R., Gan P-Y. Cytokines: names and numbers you should care about // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2015. – Vol. 10, Issue 12. – P. 2243-2254.

123 Turner M.D., Nedjai B., Hurst T. et al. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1843, Issue 11. – P. 2563-2582.

124 Choi Y.-J., Jeon J.-H., Oh J.-W. Critical combination of initial markers for predicting refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a case control study // *Respir Res*. – 2019. – Vol. 20, Issue 1. – P. 193-1-193-9.

125 Daisuke K., Kazuhide N., Hiroo W. et al. *Mycoplasma pneumoniae* extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: Implication for *Mycoplasma pneumoniae* // *Inflammation*. – 2013. – Vol. 36. – P. 285-293.

126 Смирнов И. Е., Митюшин И. Л., Кучеренко А. Г., Бакрадзе М. Д. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей // *Российский педиатрический журнал*. – 2014. -№4. – С.14-19.

127 Zhou D., Shi F., Xiong Y. et al. Increased serum Th2 chemokine levels are associated with bronchopulmonary dysplasia in premature infants // *Eur J Pediatr*. – 2019. – Vol. 178, Issue 1. – P. 81-87.

128 Akhter J., Johani S.AI. Epidemiology and Diagnosis of Human Respiratory Syncytial Virus Infections // In book: *Human Respiratory Syncytial Virus Infection*. – Shanghai, 2011. – P. 161-176.

129 Guo-Parke H., Canning P., Douglas I. et al. Relative respiratory syncytial virus cytopathogenesis in upper and lower respiratory tract epithelium // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. – Vol. 188. – P. 842-851.

130 Bohmwald K., Glvez N.M.S., Canedo-Marroquín G. et al. Contribution of Cytokines to Tissue Damage During Human Respiratory Syncytial Virus Infection // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 452-1-452-24.

131 Bakradze M. D., Chashina I. V., Tatochenko V. K., Mityushin I. L. How to distinguish a bacterial infection from a viral one and how to treat it // *Pediatricheskaya farmakologiya*. – 2013. -№10(4). –P.139–44.

132 Yang M.Y., Meng F.Z., Gao M. et al. Cytokine signatures associate with disease severity in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9, Issue 1. – P. 17853-1.-17853-10.

133 Ералиева Л.Т. Совершенствование диагностики бактериальных менингитов у детей и иммунопатогенетические подходы к терапии: автореф. ... док. мед. наук: 14.00.10. – Алматы: КазНМУ, 2016. – 40 с.

134 Карибаева И.К. Медико-социальная и фармакоэкономическая эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины в профилактике пневмококковой инфекции (литературный обзор) // КазНМУ. – 2016. – №2. – С. 49-56.

135 Колоскова Е.А. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих на отдельных территориях Републики Казахстан среди носителей и больных пневмококковой инфекцией: дис. ... док. РНД: 6D110100. – Алматы: КНМУ им. Асендиярова, 2018. – 165 с.

136 Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении форм учетной документации в области здравоохранения а также инструкций по их заполнению: утв. 30 октября 2020 года, №175 // https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=37414398. 03.03.2021.

137 Пневмония у детей: клин. протокол: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан 5 октября 2017 года, №29 // <https://diseases.medelement>. 03.03.2021.

138 Оказание стационарной помощи детям: руков. по ведению наиболее распространенных болезней детского возраста / ВОЗ. – Изд. 2-е. – Женева, 2013. – 438 с.

139 ИВБДВ Интегрированное Ведение Болезней Детского Возраста / ВОЗ. – Париж, 2000. – 204 с.

140 Сафонов Д.В., Дианова Т.И., Родионов В.А. и др. Рентген-ультразвуковые сопоставления и динамический эхографический контроль при пневмониях у детей // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2014. – №104(10). – С. 1591-1605.

141 Mahomed N., van Ginneken B. et al. Computer-aided diagnosis for World Health Organization-defined chest radiograph primary-endpoint pneumonia in children // *Pediatric Radiology*. – 2020. – Vol. 50, Issue 4. – P. 482-491.

142 Lai J.Y., Yang W., Ming Y.C. Surgical management of complicated necrotizing pneumonia in children // *Pediatr Neonatol*. – 2017. – Vol. 58, Issue 4. – P. 321-327.

143 Yčas J.W. Toward a blood-borne biomarker of chronic hypoxemia: Red cell distribution width and respiratory disease // *AdvClinChem*. – 2017. – Vol. 82. – P. 105-197.

144 Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. // *Пульмонология*. – 2014. – №4. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48>.

145 Groeneveld G.H., van 'tWout J.W., Aarts N.J. et al. Prediction model for pneumonia in primary care patients with an acute respiratory tract infection: role of symptoms, signs, and biomarkers // *BMC Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 19. – P. 976-1-976-9.

- 146 Лапицкий Д.В. Диагностические возможности неинвазивного мониторинга насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом в клинике внутренних болезней: метод. реком. – Минск: БГМУ, 2015. – 71 с.
- 147 Оксигенотерапия детей / ВОЗ. – Geneva, 2016. – 65 с.
- 148 Азизов И.С. Основы клинической микробиологии. – Караганда: КГМА, 2006. – 280 с.
- 149 Зубков М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов биологических исследований // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 6, №2. – С. 143-154.
- 150 Alizadeh M., Yousefi L., Pakdel F. et al. MALDI-TOF Mass Spectroscopy Applications in Clinical Microbiology // Adv Pharmacol Pharm Sci. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9928238-1-9928238-11.
- 151 Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р., Бурменская О.В. и др. Использование методов MALDI-TOF масс-спектрометрии и количественной ПЦР для быстрой диагностики септических состояний // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – №1. – С. 4-9.
- 152 Кирилук А.А. Применение методов масс-спектрометрии (ВЭЖХ МС) в современной клинической лаборатории – обзор приложений, преимущества использования, современные подходы и возможности автоматизации // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – №9. – С. 92-93.
- 153 Чеботарь И.В., Поликарпова С.В., Бочарова Ю.А. и др. Использование времяпролетной масс-спектрометрии с матрично активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) для идентификации бактериальных и грибковых возбудителей III-IV групп патогенности // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 7, №2. – С. 78-86.
- 154 Азизов И.С., Лавриненко А.В., Колесниченко С.И. и др. Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным препаратам в Казахстане // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, №2. – С. 187-191.
- 155 Попов Д.А., Овсеенко С.Т., Вострикова Т.Ю. Экспресс-идентификация положительных гемокультур с помощью метода прямой maldi-tof-масс-спектрометрии // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – №5. – С. 71-75.
- 156 Коренюк Е.С. Нарушения микробиоты дыхательных путей у детей с респираторными заболеваниями (обзор литературы) // Здоровье ребенка. – 2018. – №13(5). – С. 506-515.
- 157 Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Хемокины, их рецепторы и особенности развития иммунного ответа // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – №2(58). – С. 182-187.
- 158 Таганович А., Ковганко Н., Таганович Н. Роль хемокинов в патогенезе и течении немелкоклеточного рака легкого // Наука и инновации. – 2019. – №4(194). – С. 17-22.
- 159 Бацунов О.К., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е. и др. Особенности содержания некоторых цитокинов/хемокинов в плазме крови больных

аутоиммунными поражениями печени // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – С. 104-105.

160 Abbas A.K. Lichtman A.H. Cellular and Molecular Immunology. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. – 535 p.

161 Соколова В.В., Лапин С.В., Москалев А.В. и др. Клинико-иммунологические взаимосвязи при раннем ревматоидном артрите // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, №6. – С. 635-642.

162 Орадова А.Ш., Устенова Г.О., Стабаева Г.С. Методы исследования цитокинов: обзор. ст. // Medicine. – 2014. – №10. – С. 84-87.

163 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Стандарта организации оказания педиатрической помощи в Республике Казахстан: утв. 29 декабря 2017 года, №1027 // <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1700016279>. 18.07.2021.

164 Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования по проведению профилактических прививок населению»: утв. 13 июня 2018 года, №361 // <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800017206>. 18.07.2021.

165 Integrated Management of Childhood Illnesses / WHO. – Geneva, -2014.- P.1-80.

http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/IMCI_chartbooklet/en/.

166 Баранов А.А., Багненко С.Ф. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при внебольничной пневмонии. – М., 2015. – 12 с.

167 Юлиш Е.И. Особенности клиники, диагностики, лечения микоплазменной пневмонии у детей // Здоровье ребенка. – 2014. – №1(52). – С. 99-104.

168 Ершов А.В. С-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии // ConsiliumMedicum. – 2019. – №3(21). – С. 15-19.

169 McKee C., Bohannon K. Exploring the Reasons Behind Parental Refusal of Vaccines // *Pediatr Pharmacol Ther.* – 2016. – Vol. 21, Issue 2. – P. 104-109.

170 Aharon A.A. Social-economic-demographic differences in reasons not to comply in time with routine childhood vaccinations // *Harefuah.* – 2018. – Vol. 157, Issue 1. – P. 16-20.

171 Плоскирева А.А., Хлыповка Ю.Н., Яцышина С.Б. и др. Этиология внебольничных пневмоний у детей // Медицинское обозрение. – 2018. – №8(II). – С. 50-54.

172 Alexander K C Leung , Alex H C Wong , Kam L Hon. Community-Acquired Pneumonia in Children // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* – 2018. -№12(2). –P.136-144. doi: 10.2174/1872213X12666180621163821.

173 Rambaud-Althaus C., Althaus F., Genton B. et al. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15, Issue (4). – P. 439-450.

174 Сергеева Е.В., Петрова С.И. Внебольничная пневмония у детей: современные особенности // Передовая статья. – 2016. – №7(3). – С. 6-10.

175 Ахаева А.С. Анализ взаимосвязей уровня прокальцитонина при внебольничной пневмонии у детей // Медицина и экология. – 2017. – №3. – С. 84-87.

176 Сираева Т.А. Клиническое значение показателей обмена соединительной ткани и провоспалительных цитокинов МСР-1 и IL-8 при гломерулонефрите у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. – СПб., 2014. – 118 с.

177 Ахаева А.С. Клинико-диагностическое значение маркеров воспаления при внебольничной пневмонии у детей. Диссертационная работа. – Караганда: КГМУ. - 2017.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акт внедрения результатов НИР

Ф НАО МУК 7.5-01-02/1
ПП НАО МУК 7.5-01/1
УТВЕРЖДАЮ
Директор КГП
«Детская больница г.Караганды»
П.А.Омирзакова
« 10 » 03 2020 г.

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

Приемное отделение, респираторное отделение для детей раннего возраста КГП «Детская больница г.Караганды»

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения Математическое моделирование степени тяжести внебольничных пневмоний

Работа включена (союзного, республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрения в инициативном порядке, заимствована из диссертационной работы Голобородько К.А. Оптимизация диагностики и прогнозирование течения внебольничной пневмонии у детей первого года жизни на догоспитальном этапе // Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Екатеринбург—2017. из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: внедрение метода

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение _____ д.м.н., проф. Б.Т. Тукбекова

Эффективность внедрения Математическое моделирование степени тяжести внебольничных пневмоний (применение комплекс клинических, функциональных, микробиологических и иммунологических методов) Данную модель можно использовать с целью ранней оценки степени тяжести заболевания – уже в первые сутки госпитализации больных детей. После обследования больного ребенка в приемном отделении или при поступлении в профильное отделение

Сроки внедрения _____ в _____ течение _____ 2019-2020 _____ гг.

Председатель комиссии _____ заместитель директора по
лечебной работе Г.Б.Ахметова

Члены (ответственные за внедрение) _____ д.м.н., проф. Б.Т. Тукбекова
_____ проф. С.Т. Кизатова

Исполнитель _____ докторант (pHD) А.А.Жанпейсова

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Свидетельство о государственной регистрации прав
на объект авторского права №1672



