

Н.Т.РАББИМОВА .

ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ВЗРОСЛЫХ:  
современные принципы лечения и профилактики

Самарканд – 2025 год

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ВЗРОСЛЫХ:  
современные принципы лечения и профилактики**

Монография

Самарканд – 2025 год

**АВТОРЫ:**

**Н.Т. РАББИМОВА** – доктор философии по медицинским наукам (PhD), ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии СамГМУ

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

**ЯРМУХАМЕДОВА Н.А.** заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии СамГМУ, DSc, доцент  
**ЗИЯДУЛЛАЕВ Ш.Х.** Заместитель директора по научной работе Института иммунологии и геномики человека АНРУз, доктор медицинских наук, профессор

В монографии представлены современные подходы к диагностике, лечению и профилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Подробно рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза, клинические проявления и осложнения, связанные с пневмококковой инфекцией. Особое внимание уделено вопросам антибиотикотерапии, включая проблемы антибиотикорезистентности, а также стратегиям выбора оптимальных схем лечения в зависимости от клинической картины и сопутствующих заболеваний.

Авторы представляют разработанные и апробированные методы профилактики, включая современные рекомендации по вакцинации взрослых групп риска. Проведен анализ эффективности различных вакцин и их роли в снижении заболеваемости и осложнений. Также освещены вопросы качества жизни пациентов, перенесших пневмококковую инфекцию, и представлена усовершенствованная система оценки их состояния.

Монография предназначена для врачей-терапевтов, инфекционистов, пульмонологов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов, а также специалистов, занимающихся вопросами профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

**Монография рассмотрена на заседании ЦМК Самаркандского государственного медицинского института «\_\_» \_\_\_\_ 2025 г, протокол № \_\_\_\_.**

**Монография утверждена на заседании Ученого Совета Самаркандского государственного медицинского института «\_\_» \_\_\_\_ 2025 г., протокол № \_\_\_\_.**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
Этиологические и эпидемиологические особенности пневмококковой инфекции у взрослых .....	15
Патогенез и клиника заболеваний, вызванных <i>S.pneumoniae</i> у взрослых.....	22
Диагностика заболеваний, вызванных <i>S.pneumoniae</i> у взрослых.....	27
Антибактериальная терапия пневмококковых заболеваний.....	29
Эпидемиологический надзор за пневмококковой инфекцией.....	31
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО КЛИНИКО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМ ОСОБЕННОСТЯМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ.....	35
Объем исследований.....	35
Материал исследования.....	36
Методы исследования.....	39
Методы статистической обработки .....	47
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. РОЛЬ <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> ПРИ ГНОЙНОМ МЕНИНГИТЕ/ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЕ У ВЗРОСЛЫХ.....	49
Роль <i>S.pneumoniae</i> в этиологической структуре гнойных менингитов/менингоэнцефалитов у взрослых.....	49
Клинико-лабораторная характеристика гнойного менингита/менингоэнцефалита у взрослых, вызванного <i>S.pneumoniae</i> .....	52
Результаты исследования чувствительности к антибиотикам штаммов <i>S.pneumoniae</i> , выделенных от больных с менингитом/менингоэнцефалитом.....	61
Глава IV. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ.....	65

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости менингитом/менингоэнцефалитом среди взрослых.....	65
Эпидемиологически значимые факторы риска развития пневмококкового менингита/менингоэнцефалита.....	70
Серотиповая характеристика штаммов <i>S.pneumoniae</i> , выделенных от больных с менингитом/менингоэнцефалитом.....	75
<b>ГЛАВА V. ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПНЕВМОКОККОВЫХ ВАКЦИН У ВЗРОСЛЫХ</b>	<b>81</b>
Роль <i>S.pneumoniae</i> при обострении хронической обструктивной болезни легких.....	81
Оценка влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на частоту госпитализаций у лиц с хронической обструктивной болезнью легких.....	84
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>88</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>97</b>
<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>120</b>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на внедрение вакцинации против некоторых серотипов пневмококка, заболеваемость в Европе остается на уровне 16-20 случаев на 100 тысяч населения. В США ежегодно регистрируется около 20 тысяч случаев менингита и бактериемии. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*, пневмококк) является ведущим патогеном при гнойных отитах, синуситах, гнойных менингитах, сепсисе, пневмонии во всех возрастных группах. Число пневмококковых заболеваний выше среди младшего детского возраста, у пожилых, пациентов с иммуносупрессией и тех пациентов, которые имеют сопутствующие хронические заболевания. Особую тревогу вызывает увеличение среди населения инвазивных форм пневмококковых инфекций (менингит и бактериемия) практически во всех возрастных группах. Научный интерес к пневмококковым заболеваниям у взрослых вызван обнаружением резистентных к антимикробным препаратам различных серотипов *S. pneumoniae*, выделенных от больных и носителей. В связи с этим, вопросы изучения эпидемических и серотиповых характеристик пневмококковых заболеваний у взрослых является весьма актуальным.

Во всем мире проводятся ряд научных исследований по изучению роли *S.pneumoniae* в развитие инвазивных пневмококковых заболеваний у взрослых, оценки основных серотипов и генетических вариантов возбудителя, оценки эпидемиологических особенностей заболевания, выявления основных факторов риска в старших возрастных группах населения, значимости различных серотипов и чувствительности к антибиотикам в разработке этиотропной терапии и противоэпидемических мероприятий. В связи с этим, особую актуальность приобретает выявление клинико-эпидемиологических особенностей пневмококковой инфекции у взрослых, определение основных факторов риска, группы риска, серотипового спектра штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных и носителей.

На сегодняшний день развитие медицины в нашей стране требует адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, изучению распространения, диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний и снижения осложнений. Для этого определены задачи по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов для диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации». Инвазивные пневмококковые инфекции (ИПИ) наиболее распространены среди детей в возрасте до 2 лет и людей старше 60 лет. Кроме того, в группу повышенного риска входят лица, часто страдающие острыми респираторными вирусными инфекциями, особенно в осенне-зимний период. (Pick H. et al., 2020; Grant L. R. et al., 2021; Habib M., 2021). Развитие ИПЗ и уровень летальности от него тесно связаны с социально-экономическим положением населения и уровнем развития системы здравоохранения (Игнатова Г.Л., 2019; Лобзин Ю.В., 2021; Feldman C., Anderson R., 2020). Даже у лиц с нормальной иммунной защитой риск развития ИПЗ повышается при злоупотреблении алкоголем, в периоды эпидемического подъема гриппа, а также при наличии сахарного диабета, бронхиальной астмы и у курильщиков. Кроме того, повышенный риск развития ИПЗ наблюдается у пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, такими как серповидноклеточная анемия, ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, аспления и у реципиентов трансплантированных органов.

При ВИЧ-инфекции факторами риска развития пневмококковой пневмонии являются табакокурение, употребление наркотиков, количество CD4-клеток меньше, чем 200 кл/мл, пожилой возраст и злоупотребление алкоголем. Частое развитие резистентности пневмококка к пенициллину и котримоксазолу у ВИЧ-инфицированных вероятно связано с длительным употреблением этих препаратов с профилактической целью (González-Díaz A. et al., 2020; Feldman C., Anderson R., 2019).

На современном этапе одним из ключевых методов эпидемиологического мониторинга за пневмококковой инфекцией является серотипирование (Баранов А.А., 2017, 2020; Stoecker, 2021; Даминов Т.А., 2016; Richter S.S., 2014, 2021; Bewick T. et al., 2012). Данный метод позволяет определить распространенность различных серотипов *S. pneumoniae* среди пациентов, что имеет важное значение для разработки регионально адаптированных профилактических мер (Pichichero M.E., 2015).

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вакцинация рассматривается как наиболее эффективный способ снижения заболеваемости пневмококковыми инфекциями. Внедрение антипневмококковой иммунизации способствует сокращению числа случаев заболевания, а также снижает необходимость применения антибиотиков, что в свою очередь помогает бороться с проблемой антибиотикорезистентности (Stoecker C., 2021; Cook B., 2017; Dagan R., 2014; Dortet L., 2016).

Результаты ряда международных исследований подтвердили, что у вакцинированных детей заболеваемость пневмококковой инфекцией снижена на 80–95% по сравнению с невакцинированными (Hampton L.M., 2016; Pilishivili T., 2014; Winje B. A. et al., 2021).

Анализ научных источников и проведенные исследования подтверждают актуальность детального изучения клинических проявлений различных форм пневмококковой инфекции. Кроме того, совершенствование методов выявления *S. pneumoniae* играет ключевую роль в разработке и оптимизации лечебно-профилактических стратегий, направленных на снижение заболеваемости среди взрослого населения.

В последние десятилетия отмечается рост резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам, что существенно затрудняет лечение и требует пересмотра традиционных терапевтических подходов. Кроме того, эпидемиологическая ситуация усложняется увеличением доли пациентов с иммунодефицитными состояниями, коморбидными заболеваниями и старшим возрастом, что делает их более восприимчивыми к тяжёлому течению инфекции.

Профилактика пневмококковой инфекции остаётся ключевым направлением в борьбе с этим заболеванием. Внедрение пневмококковых вакцин позволило снизить заболеваемость и смертность, однако остаются вопросы, связанные с длительностью иммунного ответа, эффективностью у различных категорий пациентов и стратегиями комбинированной вакцинации.

Целью данной монографии является комплексное освещение современных принципов лечения и профилактики пневмококковой инфекции у взрослых. В работе представлены новейшие данные о патогенезе, клинических проявлениях, диагностических возможностях, терапевтических подходах и вакцинопрофилактике заболевания.

Монография состоит из 5 глав, каждая из которых посвящена определённому аспекту проблемы: Данная монография предназначена для врачей-инфекционистов, терапевтов, пульмонологов, клинических фармакологов и специалистов в области общественного здравоохранения. Она позволит глубже понять особенности ведения пациентов с пневмококковой инфекцией, а также оценить перспективные направления её профилактики и лечения.

Представленные в работе материалы основаны на данных клинических исследований, современных клинических рекомендаций и практического опыта ведущих специалистов. Это позволяет сделать монографию актуальным и востребованным источником информации для медицинского сообщества.

Несмотря на достижения в области диагностики и лечения пневмококковой инфекции, остаются нерешённые вопросы, связанные с повышением устойчивости патогена, разработкой новых вакцинных стратегий и оптимизацией схем антибактериальной терапии. Настоящая монография призвана способствовать распространению современных знаний и повышению эффективности медицинской помощи пациентам с данной инфекцией.

## Глава I.

# СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

## Этиологические и эпидемиологические особенности пневмококковой инфекции у взрослых

*S. pneumoniae* (пневмококк) – бактерия, которая в литературных источниках описывается как условно-патогенная микрофлора человека [31, с. 106-112; 57, с. 108-112]. Пневмококк является факультативным анаэробом, имеет полисахаридную капсулу, которая определяет вирулентность и патогенность возбудителя, а также серотиповую принадлежность бактерии [60, с.512-518; 71, с.73-79]. При этом, серотипы пневмококка составляют более 100 разновидностей [76, с. 62-69; 81, с. 144-148; 98, с. 1997-2004; 100, с. 223-233], наибольшей вирулентностью характеризуются около 20 разновидностей, которые способны вызывать 80% наиболее тяжелых инвазивных клинических форм заболеваний [103, с. 540-545; 188, с. 48-54]. Серотипы, вызывающие инвазивные формы ПИ, представляют наибольшее бремя для общественного здравоохранения [6, с. 122-129; 21, с. 98-99]. Географическое распространение различных серотипов пневмококка отличается значительными вариациями, что обусловлено возрастной структурой пациентов, социально-экономическими факторами и особенностями медицинского надзора. Немаловажную роль играет и система статистического учета пневмококковых заболеваний. Частота инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) колеблется в пределах 8–34 случаев на 100 тысяч населения, при этом уровень летальности может достигать 10–30% [121, с. 63–77; 127, с. 691–705; 142, с. 944–947; 170, с. 14–17; 183, с. 13]. Исследования показали, что отдельные серотипы *S.pneumoniae* отличаются высокой вирулентностью, при этом отмечается, что серотипы 1, 3, 4, 5, 7F, 8, 14, 19A вызывают тяжелые формы пневмококковых заболеваний (ПЗ), а серотипы: 6A, 6B, 11A/11E, 15B, 19F, 23F чаще выделяются от больных с

легкими и среднетяжелыми ПЗ [9, с. 22-26; 15, с. 112; 26, с. 38]. Одним из распространенных серотипов среди детей является серотип 1, который часто выделяется от больных пневмонией с эмпиемой, а также имеются исследования, при которых серотип 1 был выделен от 10% больных детей до 5 лет с ИПИ [35, с. 175-179; 134, с. 1365-1370]. По имеющимся данным, серотип 5 является причиной вспышечных случаев ПЗ. Носоглоточное носительство детей раннего возраста чаще всего связана с серотипом 6А [4, С.550-558], а серотип 3 является причиной ОСО до 18%, а также пневмоний – до 14,4% [49, с. 53-55; 151, с. 613287]. Нужно отметить, что серотипы, выделенные от больных с тяжелыми формами ИПИ, также имели антибиотикорезистентность [2, с. 30-34; 18, с. 31; 11, с. 168-175; 65, с.18-24; 105, с. 2678-2690; 80, с.140-141; 26, с. 10-11].

По данным ВОЗ, заболевания, вызванные *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*, пневмококк) занимают одно из ведущих мест среди причин заболеваемости и смертности [144, с. 126-134]. *S. pneumoniae*, обладающий способностью к бессимптомной колонизации слизистых оболочек верхних дыхательных путей человека, является одной из наиболее частых причин как неинвазивных заболеваний, так и инвазивных инфекций. К неинвазивным заболеваниям относятся бактериальный синусит, средний отит и внебольничная пневмония в нетяжелых формах [3, с. 46; 17, с. 173–178]. К инвазивным пневмококковым инфекциям относят такие тяжелые заболевания, как бактериемия, менингит и осложненные формы внебольничной пневмонии [20, с. 129; 49, с. 53–55]. В отдельных случаях встречаются менее распространенные локализации инфекции, включая флегмону, эндокардит, септический артрит, первичный перитонит и другие патологии.[52, с. 108–114; 55, с. 8–18].

По данным литературы, исследования, посвященные значимости пневмококковых заболеваний у взрослых, показывают, что *S. pneumoniae* наиболее часто выделяется у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, включая воспаление легких и обострения

хронического бронхита [27, с. 48; 29, с. 88–99; 33, с. 10]. Кроме того, *S. pneumoniae* является причиной 50% случаев госпитализаций по поводу внебольничной и внутрибольничной пневмонии [121, с. 63–77; 12, с. 4–9; 20, с. 129; 79, с. 19; 96, с. 63; 103, с. 540–545; 155, с. 5595–5601; 173, с. 420; 195, с. 63].

Анализ имеющихся данных позволяет оценить истинную распространенность заболевания. Так, при численности населения около 140 млн человек ежегодно пневмококковая пневмония регистрируется у приблизительно 1,5 млн взрослых [9, с. 22-26; 82, с. 100; 4, с. 550-558; 44, с. 22; 100, с. 223-233; 183, с. 13; 195, с. e0226353]. В структуре смертности в России пневмония занимает шестое место, оставаясь ведущей причиной летальных исходов среди инфекционных заболеваний [78, с. 11-15; 9, с. 22-26].

Наибольшее эпидемиологическое значение пневмококковая инфекция имеет в детском возрасте, особенно в группах риска, где заболевание может осложняться бактериальной деструкцией и приводить к неблагоприятным исходам. Среди пожилых пациентов летальность от пневмонии превышает показатели среди молодежи на 5–7%, причем в геронтологических учреждениях и домах престарелых смертность достигает 20–50% [78, с. 11-15; 84, с. 800; 87, с. 8-37; 5, с. 200-211; 14, с. 287-299; 26, с. 38].

Особый интерес представляют случаи пневмоний, носящие характер эпидемического процесса, когда в одной или нескольких сообществах происходит массовое распространение заболевания, характеризующихся развитием эпидемических очагов [30, с. 63-71; 42, с. 6-13; 85, с. 42; 183, с. 13; 153, с. 1-10; 166, с. 38-49; 171, с.1446-1453].

Пневмококковый менингит/менингоэнцефалит является инвазивной (тяжелой) клинической формой ПИ, которое представляет собой грозное бремя для общественного здравоохранения, связанное с высоким уровнем инвалидизации и летальности детей младше 5 лет ежегодно [101, с. 259; 170, с. e0210081; 108, с. 1020-1022; 122, с.1125-1141; 35, с. 175-179; 131, с. 831;

145, с. 441-451]. В Узбекистане за последние годы, в связи с внедрением вакцинации детей против пневмококковой инфекции, регистрация случаев пневмококкового менингита снизилась до единичных случаев, однако значимость *S.pneumoniae* в развитие инвазивных форм ПИ среди взрослых сохраняется [24, с. 34-37; 26, с. 38.]. Пневмококковый менингит отличается тяжелым клиническим течением, сопровождаясь высокой летальностью, которая может достигать 15–20%. В сравнении с менингококковым менингитом уровень смертности при пневмококковой форме выше в 5–7 раз, а по сравнению с гнойным менингитом, вызванным гемофильной палочкой типа b, – в 2–4 раза [43, с. 63-68; 144, с. e93-e102; 25, с. 50-55; 114, с. 3007-3017; 146, с. 93-102]. Этиологическая структура ГМ может различаться в различных странах, и часто зависит от проводимой вакцинации, географических особенностей. В США, спустя 10 лет после начала массовой вакцинации против *Haemophilus influenzae* типа b, пневмококк стал ведущим этиологическим агентом гнойных менингитов, составляя 30–50% от общего числа выявленных возбудителей [144, с. e93-e102; 162, с. 205-212; 204, с. 32-40; 18, с. 24; 44, с. 22].

В нашей стране имеющиеся единичные данные о частоте встречаемости ПИ у взрослых, в группах риска, к которым относят лиц старше 60 лет, лиц имеющих хронические заболевания дыхательных путей и др., носят разрозненный характер. В настоящее время регистрируются только отдельные нозологические формы у детей, такие как внебольничные пневмонии, отиты и менингиты, при этом их этиологическая структура зачастую не учитывается. В результате заболевания, вызванные пневмококками, за исключением пневмококковых менингитов, нередко остаются без точной этиологической идентификации [23, с. 11-16; 25, с. 50-51; 26, с. 38].

Источником инфекции при пневмококковых инфекциях (ПИ) являются больные с различными клиническими формами пневмококковых заболеваний

(ПЗ), а также бессимптомные носители [90, с. 84–86; 73, с. 76–79; 76, с. 62–69]. Максимальный инкубационный период составляет три дня.

Отдельные исследования указывают на возможность развития инфекции при локализации возбудителя на слизистой оболочке верхних дыхательных путей [50, с. 246–255; 51, с. 25; 58, с. 413–423]. Передача *Streptococcus pneumoniae* осуществляется воздушно-капельным путем, преимущественно при тесном контакте, а также через микрочастицы, выделяемые при чихании и кашле [97, с. e1–e2; 15, с. 112; 22, с. 99–102].

Высокая распространенность *S. pneumoniae* обусловлена его способностью противостоять неблагоприятным условиям окружающей среды. Бактерия гибнет в течение 10 минут при температуре +50...+60 °С и мгновенно при кипячении. Она чувствительна к дезинфицирующим средствам, однако может сохранять жизнеспособность в высушенной мокроте до 1–2 месяцев и в загрязненных тканях – до 1–2 недель [66, с. 42].

Выделяют группы высокого риска развития ПИ – это дети раннего возраста и пожилые люди [57, с. 108-112; 63, с. 110-117; 16, с. 38-40; 196, с. 327-341; 50, с. 246-255]. К группам риска, подверженным развитию пневмококковой инфекции, относятся пациенты с коморбидными состояниями, препятствующими эффективной элиминации бактерий из кровотока, а также лица с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфицированных [56, с. 84]. Помимо этого, важную роль играют социально-экономические факторы [92, с. 17-25], профессиональная деятельность (например, медицинские работники) [64, с. 30-34] и условия высокой скученности населения, характерные для домов престарелых, военных городков, специализированных социальных учреждений, психиатрических клиник и детских дошкольных организаций.

Носоглоточное носительство имеет важное эпидемическое значение в распространении и циркуляции различных серотипов пневмококка [72, с. 97; 75, с. 78-80.]. Психологический и физический стресс является фактором риска развития пневмококковых инфекций, примером чему могут служить

военные, где физические нагрузки, новые требования, жизнь в новом коллективе, нарушают процесс адаптации к изменениям в повседневной жизни и снижают защитные функции организма. [91, с. 78-81; 124, с. 1129-1136].

Одним из значимых факторов риска развития пневмококковых заболеваний у взрослых является возраст старше 60 лет [138, с. 2797-2804; 159, с. 2285-2291; 135, с. e0114286]. Так, ежегодно, с увеличением возраста иммунная защита снижается, что увеличивает риск развития пневмонии у пожилых лиц. У лиц старше 60 лет заболевания, вызванные *S.pneumoniae* достигают 61,5 случаев на 100 000 пациентов ежегодно. Так случаи пневмонии выявляются у 1 из 20 лиц в возрасте старше 85 лет, в сравнении с группой населения более 90 лет отмечается 6 кратное увеличение ежегодных случаев заболеваемости [154, с. 6310-6316; 182, с. 127].

Одним из важных причин в развитии пневмококковых заболеваний у пожилых лиц, имеет наличие хронических заболеваний легких. Так, в рандомизированном исследовании по изучению пневмококковых заболеваний в штате Теннесси, США среди пациентов от 2-х до 49-ти лет [178, с. 28-36] было выявлено, что у лиц с легкой формой бронхиальной астмы кратность ИПЗ была в 2,3 раза выше по сравнению со здоровыми лицами. Причем, у лиц с тяжелой формой астмы отмечалось 4,2 кратное увеличение риска развития ИПЗ, около 10-15% обострений хронических обструктивных заболеваний легких было связано с *S.pneumoniae* [181, с. 2266-2268; 193, с. 487-495; 33, с. 5-6]. По данным других авторов, основными факторами ИПЗ являлись курение, сниженный мукоцилиарный клиренс, хроническое воспаление дыхательных путей, использование оральных и ингаляционных кортикостероидов и недоедание [186, с. 113-130; 190, с. 1-2].

Нужно отметить, что курение также является важным фактором риска для ИПЗ в группе здоровых и взрослых в возрасте моложе 60 лет [119, с.589-590; 140, с. 944-947; 111, с. 257-267].

По данным литературы, у курильщиков, с одной стороны, происходят структурные изменения в респираторном тракте, с нарушением целостности эпителия дыхательных путей и увеличение продукции слизи, а с другой – курение приводит к снижению как гуморального, так и клеточного иммунитета, со снижением уровня иммуноглобулинов, к снижению адекватного иммунного ответа к инфекционным антигенам. В итоге, частые инфекции верхних и нижних дыхательных путей вызываемые *S.pneumoniae* становятся обычным для курильщиков [10, с. 154-172; 32, с.304].

Значимость иммуносупрессантов, используемых при трансплантации солидных органов, трансплантации костного мозга, коллагенозах снижают иммунный ответ, а сам организм становится мишенью для патогенных бактерий, и особенно для *S.pneumoniae* [66, с.42].

Согласно данным ряда исследований, уровень заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) в холодный период года (октябрь – март) значительно превышает среднегодовые показатели [7, с. 37–38]. В то же время сезонный рост заболеваемости гнойным бактериальным менингитом (ГБМ) наблюдается трижды в год — в периоды с марта по май, в июле, а также с сентября по октябрь [36, с. 10–18; 37, с. 5–8; 48, с. 111–124].

Научные исследования подтверждают, что носительство *S. pneumoniae* в носоглотке является важным предрасполагающим фактором для развития различных клинических форм пневмококковой инфекции (ПИ). В частности, выявлена достоверная связь между колонизацией *S. pneumoniae* и частотой диагностированной на основе рентгенографии пневмонии, а также острого среднего отита [99, с. 236–244; 16, с. 38–40].

Кроме того, темпы роста носительства *S. pneumoniae* опережали темпы роста заболеваемости ВП на один месяц, что свидетельствует о важной роли носительства в формировании эпидемиологического процесса [89, с. 133–142; 53, с. 10–15].

Исследования показали, что предпосылкой развития некоторых клинических форм ПИ считается назофарингеальное носительство

*S.pneumoniae*. Поэтому в исследованиях по определению носительства *S.pneumoniae* отмечена корреляция между носительством *S.pneumoniae* и развитием рентгенологически подтвержденной пневмонии и острого среднего отита [99, с. 236-244; 16, с. 38-40]. Так, рост носительства возбудителя пневмококковых заболеваний, опережает скорость роста заболеваемости ВП на один месяц, что свидетельствует о важности носительства в формировании заболеваемости ВП

Колонизация слизистой оболочки носоглотки чаще встречается у взрослых, живущих с детьми, чем у взрослых, проживающих без детей (18-29% и 6%, соответственно). [174, с. 30423; [65, с. 18-24]. Выделение одного серотипа *Streptococcus pneumoniae* может длиться от нескольких дней до нескольких месяцев, после чего микроорганизм спонтанно исчезает. Однако могут выделяться колонии *Streptococcus pneumoniae* другого серотипа, и при этом могут присутствовать одновременно два или более серотипов бактерий. [150, с. e213-e220; 166, с. 38-40; 170, с. e0210081; 184, с. 1-14].

Так, исследования показывают, что у детей до 5 лет носоглоточное носительство пневмококка достигает 23-56% и более [106, с. 2678-2690; 158, с. 156-168; 179, с. 2266-2268; 181, с. 123]. Отмечено, что уровень носительства сохраняется до 9-летнего возраста у 20-40%, затем снижается [161, с. 167].

Частота пневмококкового носительства часто связана с глобальными программами иммунизации, а при отсутствии вакцины против ПИ частота пневмококкового носительства превышает 30%, в том числе среди лиц в возрасте 17–21 года [161, с. 1078; 169, с. 1446-1453; 174, с. 30423; 182, с. 127; 184, с. 1-14; 38, с. 162; 46, с. 128; с. e51208; 54, с. 36-42].

Таким образом, из вышеизложенного следует, что важным фактором развития пневмококковых заболеваний в разных возрастных категориях является носоглоточное носительство *S. pneumoniae*. Однако, что касается лиц старше 19 лет, развитие пневмококковых заболеваний в большинстве случаев связывают с наличием определенных факторов риска, а также

возраст старше 60 лет. В связи с этим, важное значение имеет поиск путей профилактики пневмококковых заболеваний в данной группе взрослого населения и крайнюю необходимость лабораторного мониторинга носоглоточного носительства различных серотипов пневмококка среди населения.

### **Патогенез и клиника заболеваний, вызванных *S.pneumoniae* у взрослых.**

В связи с тем, что передача и распространение *Streptococcus pneumoniae* осуществляется воздушно-капельным путем, бактерия первоначально адсорбируется на слизистых оболочках верхних дыхательных путей. Это позволяет возбудителю инфицировать легкие, вызывать пневмококковую пневмонию, а также проникать в кровь, среднее ухо и центральную нервную систему.

В нормальных условиях иммунная система организма препятствует проникновению *S. pneumoniae* в нижние дыхательные пути. В этом процессе ключевую роль играют механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, включая фагоцитоз альвеолярными макрофагами и нейтрофилами, активность лимфоцитов, систему комплемента, специфические антитела, интерфероны и секретируемые иммуноглобулины. Помимо иммунных факторов, важную роль в защите от инфекции выполняют естественные механизмы очищения дыхательных путей: кашлевой рефлекс, работа мукоцилиарного аппарата трахеобронхиального дерева, бактерицидные свойства слюны и носовой слизи, а также чихание, способствующее удалению патогенов [95, с. 604–613].

Повреждение любого из этих звеньев защитной системы создает благоприятные условия для адсорбции *S. pneumoniae* на слизистых оболочках, что может привести как к локализованной, так и к системной инфекции при попадании возбудителя в кровотоки [18, с. 24; 41, с. 280; 65, с. 18–24; 95, с. 604–615].

Согласно данным литературы, инкубационный период пневмококковой инфекции варьирует от 12 до 48 часов. Однако, при приеме противовоспалительных препаратов он может удлиняться, а клинические проявления появляются позже [118, с. 568–573; 123, с. 1129–1136; 148, с. 5–15].

Стадии развития пневмококковой пневмонии включают четыре последовательно развивающиеся патологоанатомические фазы [150, с. 213–220].

1. **Начальная стадия (12–72 ч)** – характеризуется активной пролиферацией *Streptococcus pneumoniae* в альвеолах, сопровождающейся образованием серозного экссудата, который распространяется через альвеолярные поры (поры Кона) по легочной ткани.
2. **Стадия красного опеченения (1–3 суток)** – в этот период наблюдается гиперемия и полное заполнение пораженных альвеол экссудатом, содержащим большое количество фибрина и эритроцитов. В результате пораженный участок легкого становится плотным и приобретает буровато-красный оттенок.
3. **Стадия серого опеченения (2–6 суток)** – на данном этапе происходит гемолиз эритроцитов, сопровождающийся выходом в альвеолы значительного количества лейкоцитов. Из-за этого пораженный участок легкого приобретает сероватый оттенок.
4. **Стадия разрешения** – длительный процесс, в ходе которого альвеолы очищаются от экссудата и постепенно восстанавливают свою структуру и функцию [118, с. 568–573; 123, с. 1129–1136; 148, с. 22–25].

При менингите, вызванном *S.pneumoniae*, развивается картина гнойного воспаления оболочек головного мозга, часто в воспалительный процесс вовлекается вещество головного мозга с развитием менингоэнцефалита. Заболевание передается воздушно-капельным путем от носителей *Streptococcus pneumoniae* или пациентов с различными видами пневмококковых заболеваний (пневмококковая пневмония, менингит,

средний отит, мастоидит, синусит). Во многих случаях возбудитель попадает в мозговые оболочки непосредственно со слизистой оболочки носоглотки или гематогенно переносится из первичного очага пневмококковой инфекции, которыми могут являться гнойный средний отит, гайморит или пневмония, что приводит к развитию ПМ [74, с. 251-254].

В развитие тяжелых инвазивных форм пневмококковой инфекции играет роль капсула и теихоевая кислота пневмококка, содержащаяся в его клеточной стенке. Капсула пневмококка препятствует фагоцитозу, а взаимодействие теихоевой кислоты с С-реактивным белком приводит к активации системы комплемента и выработке воспалительных медиаторов. Повышенная проницаемость сосудов приводит к образованию экссудата, в котором формируются фибриновые сгустки, делающие пневмококки недоступными для вырабатываемых против них антител. Поэтому на ранних стадиях менингита *Streptococcus pneumoniae* может проникать в мозг через мозговые оболочки, вызывая менингоэнцефалит. Выраженный экссудативный компонент приводит к отеку головного мозга. [77, с. 11-18; 88, с. 19-34].

Таким образом, патогенез развития пневмококковых заболеваний как инвазивных, так и не инвазивных клинических форм в большинстве случаев зависит от вирулентности пневмококков, которые колонизируя слизистую носоглотки человека остаются потенциальным возбудителем заболевания. При этом, развитию болезни главная роль принадлежит общей реактивности организма человека. Патогенетические процессы, которые происходят в момент развития инфекционного процесса в том или ином органе, характеризуются развитием гнойного воспалительного процесса, присущего для бактериальных патогенов. [123, с. 1129-1136; 148, с. 22-25].

Клинические формы заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae* характеризуются проявлениями клинических симптомов в зависимости от пораженного органа, нижние дыхательные пути, центральная нервная система и др. Так, пневмококковая пневмония обычно проявляется в двух

вариантах, крупозная и очаговая пневмококковая пневмонии. Крупозная пневмония бывает долевой и плевропневмонией. Очаговая пневмония бывает дольковой и бронхопневмонией [70, с. 193-199; 115, с. 42-50; 207, с. 114-22].

По данным литературы, исследования последних лет показывают, что к группе риска развития пневмококковых заболеваний, особенно инвазивных форм относятся дети до 5 лет и взрослые от 65 лет и старше. Кроме этого, отмечено, что у пожилых людей заболевание может проходить в очень тяжелых формах и закончиться летальным исходом [68, с. 86-94; 93, с. 17-25; 101, с. 259].

Клинические проявления пневмококковой пневмонии (ПП) характеризуется острым началом. Чаще всего ПП протекает в виде крупозной пневмонии, очаговой пневмонии и характеризуются следующими основными синдромами [106, с. 2678-2690].

**Клинические проявления пневмококковой инфекции включают несколько синдромов:**

✓ **Интоксикационный синдром** – характеризуется резким повышением температуры тела до 38–40°C, головной болью, ознобом, болями в мышцах, слабостью и потерей аппетита.

✓ **Общевоспалительный синдром** – проявляется лихорадкой, лейкоцитозом, повышением СОЭ и изменениями в биохимическом анализе крови.

✓ **Бронхолегочный синдром** – вначале наблюдается сухой кашель, который затем сменяется влажным с мокротой; также может развиваться одышка, а при лабораторном исследовании мокроты выявляется *Streptococcus pneumoniae*.

✓ **Плевральный синдром** – сопровождается болями в области пораженного участка, которые усиливаются при вдохе и кашле [104, с. 32–41].

В начале болезни кашель сухой и болезненный, затем может появляться коричневая вязкая мокрота, иногда с кровяными прожилками,

характерным является учащение дыхания с развитием дыхательной недостаточности. Осложнения после заболевания могут привести к развитию гнойных процессов, плевриту, абсцессам. Менее редкими осложнениями заболевания являются менингит, гепатит, эндокардит, нефрит, перитонит [69, с.129-144; 136, с. 2472].

#### **Клинические особенности очаговой пневмонии:**

✓ **Общие симптомы** – выраженная слабость, повышенная потливость, высокая утомляемость, одышка.

✓ **Кашель** – преимущественно сухой, умеренный, однако в некоторых случаях возможно выделение слизисто-гнойной мокроты.

✓ **Тяжесть течения** – заболевание чаще протекает в среднетяжелой форме, а осложнения развиваются реже, чем при крупозной пневмонии [155, с. 5595–5601].

Отличительными особенностями пневмококкового менингита являются тяжелое течение с частым развитием осложнений, приводящих к инвалидизации и смертности [157, с. 243-256]. По данным специалистов, на сегодняшний день, после начала использования антибиотиков для лечения менингитов, смертность при пневмококковом менингите составляет около 18%, а при поздно начатом лечении может достигать 50% [158, с. 1-8; 172, с. 453; 11, с.168-175].

Клиника менингита характеризуется общеинфекционным, менингеальным и общемозговыми симптомами. В некоторых случаях, при развитии сепсиса, пневмококковый менингит может сопровождаться появлением петехиальной или геморрагической сыпью на коже [19, с. 28-34; 47, с. 7-17; 180, с. 127].

Общемозговые синдромы характеризуются пульсирующими, сильными головными болями, локализованными в лобной и височной областях. Головная боль связана с повторяющимися болевыми ощущениями и не приносит облегчения пациенту. Могут наблюдаться расстройства сознания - от психомоторного возбуждения, сопора до комы [59, с. 84-92]. Начало

менингоэнцефалита приводит к появлению местных симптомов (окуломоторные нарушения, атаксия, гемипарез, гиперкинетические расстройства) и патологических рефлексов, в дополнение к генерализованным головным и менингеальным симптомам [61, с. 224-225].

Менингеальный симптомокомплекс характеризуется вынужденной позой с запрокинутой назад головой и согнутыми и приведенными к туловищу конечностями. Присутствуют гиперракузия, гиперестезия и фотофобия, а также определяются менингеальные симптомы (ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, верхние, средние и нижние симптомы Брудзинского) [61, с. 224-225, 105, с. 32-45; 107, с. 15].

Гнойный менингит, развившийся на фоне первичного воспалительного очага, пневмококковой этиологии, отличается подострым и малосимптомным началом. Течение вторичного менингита характеризуется более тяжелым течением, чем первичная острая форма. Обычно это обусловлено поздней диагностикой и соответственно запоздалым началом специфической терапии [109, с. 839-845; 110, с. 1456-1463].

Таким образом, патогенетические механизмы развития болезни способствуют развитию различных клинических форм ПИ, при этом у взрослых пневмококковый менингит и заболевания дыхательной системы представляют особую актуальность для современного здравоохранения. В связи с этим, изучение патогенетических и клинических особенностей заболеваний, вызываемых *S.pneumoniae* является весьма важным.

### **Диагностика заболеваний, вызванных *S.pneumoniae* у взрослых.**

Диагностика пневмококковых заболеваний проводится с учетом развития клинических форм пневмококковых заболеваний. В постановке предварительного диагноза важное значение имеют анамнестические данные, наличие характерных факторов риска, способствующих развитию различных клинических форм пневмококковой инфекции.

## **Диагностика заболеваний органов дыхания, вызванных *S. pneumoniae***

Диагностика начинается с общего осмотра и сбора анамнеза. Врач оценивает состояние пациента с учетом его жалоб. **При аускультации** выявляются жесткое дыхание с мелкопузырчатыми хрипами или крепитацией, а при сухом плеврите – шум трения плевры [126, с. 753–759; 132, с. 1–9].

После осмотра назначаются дополнительные методы исследования:

✓ **Рентгенологическое исследование** – определяет очаг воспаления (снимки выполняются в прямой и боковой проекциях).

✓ **Рентгеноскопия, КТ, УЗИ плевры** – применяются в сложных диагностических случаях.

✓ **Лабораторные анализы:**

- **Общий и биохимический анализ крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ и С-реактивного белка).**
- **Бактериологический анализ мокроты** – позволяет выявить *Streptococcus pneumoniae* и определить его чувствительность к антибиотикам [142, с. 944–947; 175, с. 2378; 176, с. 1307].

### **Типичные физикальные проявления долевой пневмококковой пневмонии**

Типичные физикальные признаки долевой пневмококковой пневмонии зависят от стадии заболевания. **На начальной стадии** происходит накопление экссудата, что приводит к притуплению перкуторного звука над пораженной областью, жесткому дыханию, удлинённому вдоху, а также возможному появлению сухих и влажных хрипов [146, с. 93–102; 168, с. 129–144].

**Стадия разрешения** характеризуется постепенной нормализацией голосового дрожания, исчезновением бронхофонии, появлением звучных хрипов, а бронхиальное дыхание сменяется сначала жестким, а затем везикулярным дыханием. Однако четкая последовательность этих фаз

может варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей течения болезни.

При **очаговой форме пневмококковой пневмонии** физикальные изменения выражены в меньшей степени. Она характеризуется наличием локального уплотнения, которое визуализируется при рентгенологическом исследовании легких в двух проекциях [185, с. e0239848; 149, с. 613287; 167, с. 356–370; 177, с. 521–539].

**Современные методы диагностики** включают:

✓ **Рентгенография** – для выявления воспалительного процесса и его распространенности.

✓ **Компьютерная томография (КТ) и мультиспиральная КТ (МСКТ)** – применяются для детализированной визуализации пораженной легочной ткани, особенно при сложных клинических случаях [143, с. 1–7; 161, с. 1078; 187, с. 6558–6565].

Диагностика пневмококкового менингита проводится на основании характерной клинической картины менингита с учетом анамнеза развития болезни и наличия факторов риска. Однако верифицировать диагноз можно после результатов бактериологического исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [138, с.2797-2804; 139, с. 109–117, 206, с. 186-194; 130, с. 1-9; 137, с. 184; 180, с. 1-7]. Бактериологические тесты проводятся путем посева ликвора и мокроты (при наличии) на специальных средах. Это помогает в дифференцировке пневмококкового менингита от других стрептококковых инфекций. В случаях септицемии бактериология крови также выявляет пневмококки [129, с. 473-482; 141, с. 2232-2240; 93, с. 17-25].

### **Лабораторные методы диагностики**

Диагностика пневмококковой инфекции включает различные лабораторные исследования. Метод микроскопии с окраской по Грамму демонстрирует чувствительность на уровне 50–60% и специфичность до 80%. При учете цитологических критериев точность предварительного диагноза достигает 80% при анализе гнойной мокроты [19, с. 20–26; 30, с. 63–71; 66, с. 42].

Культуральное исследование (посев крови) обладает низкой чувствительностью (10–15%), однако характеризуется высокой

специфичностью (>90%). Этот метод позволяет определить восприимчивость *S. pneumoniae* к оптохину, однако в последние годы наблюдается рост числа штаммов, проявляющих устойчивость к данному веществу [48, с. 111–124; 66, с. 42; 116, с. 26].

#### **Методы молекулярной диагностики:**

✓ **Полимеразная цепная реакция (ПЦР)** – самая высокая чувствительность (85–95%) и специфичность (>90%) [116, с. 26; 132, с. 1–9].

✓ **Импульсный электрофорез (PFGE)** – используется для типирования штаммов.

✓ **Латекс-тест** – применяется в диагностике бактериального менингита.

✓ **Экспресс-методы** – расширяются возможности быстрого выявления патогена [30, с. 63–71; 59, с. 84–92; 134, с. 1361–1370; 174, с. 30423; 29, с. 88–99; 20, с. 129; 168, с. 129–144].

Тогда как, используемые в настоящее время методы серотипирования будут способствовать изучению эпидемиологических аспектов ПИ [57, с. 108-112; 66, с. 42; 104, с. 32-41].

Таким образом, диагностика пневмококковой этиологии заболевания проводится путем выявления *S.pneumoniae* различными методами исследования, что является важным не только в постановке диагноза, но и в подборе правильного лечения и для принятия эффективных мер профилактики пневмококковых заболеваний.

#### **Антибактериальная терапия пневмококковых заболеваний**

Выбор эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) при внебольничных пневмониях в наибольшей степени зависит от мониторинга резистентности антибиотиков к *S.pneumoniae* и *H.influenzae*. На сегодняшний день распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к бета-лактамам АБП, пенициллинам, цефалоспорином III поколения, и рост устойчивости к макролидам является актуальной

проблемой. [20, с.129]. При этом, важным элементом в данном вопросе является высокий уровень резистентности *S.pneumoniae* к тетрациклинам и котримоксазолу в изолятах пневмококков, выделенных от больных детей с гнойным менингитом, здоровых носителей пневмококка. [19, с. 16-20; 133, с. 41-49]. За последние годы, обновленные данные по резистентности а АМП, показывают рост уровня устойчивости пневмококков к бензилпенициллину и ампициллину с 6,0 до 14,3% [17, с. 173-178; 128, с. e51208; 11, с. 168-175; 189, с. 717]. Резистентные штаммы *S.pneumoniae* чаще всего выделяются от пожилых пациентов, когда антибиотик данной группы был использован в ближайšie 3 месяца, недавнем использовании бета-лактамов АБП, пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, а также при тесном контакте с лицами, имеющими носоглоточное носительство резистентными изолятами [22, с. 99-102; 23, с.11-16; 11 с. 168-175; 28, с. 3115].

Данные исследований, проведенных отечественными исследователями, показали, что выделенные штаммы *S.pneumoniae* от детей с гнойным менингитом, в основном сохраняют чувствительность к пенициллину (90-95%), что позволяет шире использовать эти препараты в детском возрасте [64, с. 30-34; 191, с. 717, 192; 29, с.88-89; 59, с. 84-92; 194, с. 473-482; 10, с. 154-172].

Исследования последних лет показывают рост резистентности к пенициллинам у клинических штаммов пневмококка, при этом в клинической практике приходится сталкиваться с неэффективностью антимикробных препаратов пенициллинового ряда. В связи с этим, в современных рекомендациях по лечению БГМ как у детей, так и у взрослых, предлагаются цефалоспорины третьего поколения, ванкомицин, рифампицин или их комбинации [30, с. 63-71; [31, с. 106-112]. Цефалоспорины четвертого поколения – цефепим, также рекомендуется в качестве альтернативной антимикробной терапии при пневмококковом менингите [11, с. 168-175; 32, с. 304].

Карбапенемы обладают наиболее широким спектром активности среди  $\beta$ -лактамов против грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Ведущим карбапенемным антимикробным препаратом является меропенем, который преодолевает гематоэнцефалический барьер более активно, чем имипенем и дорипенем [33, с.10]. Сравнительные исследования показали эффективность и безопасность лечения меропенемом у детей и взрослых с ПМ [34, с. 13-16]. Данный антибиотик является препаратом второй линии при лечении пневмококкового менингита и продолжительность лечения составляет 10-14 дней [11, с. 168-175; 32, с. 304; 35, с. 175-179].

Для оценки эффективности антибиотикотерапии используются общепринятые критерии, включающие нормализацию температуры тела, уменьшение симптомов интоксикации, улучшение общего состояния пациента, исчезновение жалоб, менингеальных симптомов и положительной спинномозговой жидкости. Если состояние пациента не меняется в течение 48-72 часов после начала лечения, люмбальную пункцию следует повторить, чтобы изменить лечение. [197, с. e0226353-198; 36, с.10-18; 199, с. 4988-4995; 11, с. 168-175; 43, с. 63-68; 200, с. 1774; 54, с. 36-42; 32, с. 304; 117, с. 46-52; 201, с. 4988-4995; 114, с. 3007-3017].

Таким образом, благополучное лечение пневмококковых заболеваний, основывается на правильном и своевременном назначении этиотропных препаратов - антибиотиков, чувствительных к пневмококку. Особую важность данный вопрос принимает при лечении инвазивных тяжелых форм пневмококковых заболеваний, когда благоприятные исходы болезни зависят от правильного выбора антибактериальной терапии и грамотно проведенной патогенетической терапии. В связи с этим, вопросы эпидемиологического надзора за чувствительностью к антимикробным препаратам назофарингеальных и клинических штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных с инвазивными пневмококковыми заболеваниями являются весьма важными и позволяют клиницистам иметь данные о резистентных к антибиотикам штаммах *S.pneumoniae*.

### **Эпидемиологический надзор за пневмококковой инфекцией.**

Согласно исследованиям В. Покровского, Н.И. Брико и их коллег, современный эпидемиологический надзор базируется на трех ключевых компонентах: информационном, диагностическом и управленческом [52, с. 108–114; 79, с. 19].

✓ **Информационная составляющая** включает мониторинг эпидемиологической ситуации, сбор, обработку и анализ данных. Это позволяет выявлять основные тенденции заболеваемости, а также определять факторы, влияющие на распространение инфекции.

✓ **Диагностический компонент** направлен на стандартизацию методов выявления инвазивных пневмококковых инфекций. Качество эпидемиологического контроля зависит от:

- единых правил забора клинического материала,
- точных методов выделения и идентификации *Streptococcus pneumoniae*,
- определения чувствительности к антимикробным препаратам,
- молекулярно-биологических исследований характеристик возбудителя,
- соответствия лабораторных исследований международным стандартам (Н.И. Брико и др., 2017).

✓ **Управленческая подсистема** направлена на анализ полученной информации и принятие мер по профилактике и контролю заболеваемости.

Единые информационные системы позволяют быстро установить эпидемиологический диагноз и разработать эффективные профилактические меры [56, с. 84; 79, с. 229].

#### ✓ **Серотипирование и антибиотикорезистентность**

Эффективная профилактика и лечение ИПИ требуют регулярного мониторинга серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от пациентов и носителей. Это необходимо для оценки их устойчивости к антимикробным препаратам (АМП), что является основой для назначения эмпирической терапии [13, с. 4-15; 48, с. 111-124; 112, с. 372].

#### ✓ **Эпидемиологический контроль и профилактика**

Снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями (ИПИ) у взрослых основано на комплексном подходе, включающем:

- регулярный эпидемиологический мониторинг,
- активное внедрение программ вакцинации,
- обеспечение доступности медицинской помощи,
- пропаганду здорового образа жизни, включая отказ от курения,
- соблюдение клинических протоколов диагностики и лечения.

В Узбекистане вакцинация против пневмококковой инфекции является частью национального календаря прививок с ноября 2015 года. Дети получают пневмококковую конъюгированную вакцину (ПКВ) по схеме 2 мес. – 3 мес. – 12 мес. [3, с. 46; 14, с. 287-299].

### ✓ **Эффективность вакцин против пневмококковой инфекции**

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вакцинация остается единственным действенным способом значительного снижения уровня заболеваемости и смертности от пневмококковых инфекций.

◆ **ПКВ (Превенар 7, 10, 13)** – обеспечивает длительный иммунный ответ за счет формирования иммунологической памяти, гарантируя 100% защиту от серотипов, включенных в состав вакцины [3, с. 46; 53, с. 10-15].

◆ **ППВ23 (Пневмовакс)** – полисахаридная вакцина, разработанная в 1983 году. Используется у детей старше 2 лет и взрослых, применяют для расширения охвата серотипов *S. pneumoniae* [85, с. 42].

### ✓ **Кому рекомендована вакцинация?**

- **Дети до 2 лет** – ПКВ (7, 10, 13).
- **Взрослые 65+ лет** – ПКВ13 + ППВ23 (бустер).
- **Лица 2-64 лет** с высоким риском ИПИ – ПКВ13 или ППВ23 [98, с. 1997-2004].

Профилактика пневмококковой инфекции у детей приводит к **снижению бремени заболевания среди взрослых** за счет **коллективного иммунитета** [53, с. 10-15; 98, с. 1997-2004].

Вакцинация с помощью ПКВ рекомендуется для всех иммунокомпетентных лиц в возрасте  $\geq 65$  лет [98, с. 1997-2004]. Консультативный комитет CDC по практике иммунизации (ACIP) также дает рекомендации для лиц с высоким риском в возрасте  $<65$  лет. Лица в возрасте 2-64 лет, которые подвергаются повышенному риску пневмококковых заболеваний или осложнений, если они заражаются, в том числе с хроническими заболеваниями, функциональной или анатомической асплией, состояниях, связанных с пониженной иммунологической функцией, а также тех, кто живет в особых условиях или социальных условиях, должны быть вакцинированы [38, с.162; 4, с. 550-558; 38, с. 162]. Вакцинопрофилактика наряду с снижением заболеваемости и смертности, позволяет уменьшить потребность в использовании антибиотиков, а это в свою очередь станет важным фактором сдерживания распространения резистентности. Эффективность использования вакцин против ПИ также связано с соответствием серотипового пейзажа циркулирующих штаммов возбудителя, то есть эпидемиологической ситуации конкретного региона.

Таким образом, для полноценного дозорного эпиднадзора за пневмококковыми заболеваниями важна оптимизация и стандартизация статистического и микробиологического мониторинга. Необходимо выявление региональных особенностей серотипового спектра *S.pneumoniae* для разработки региональной программы вакцинопрофилактики. Системный подход к проведению эпидемиологического надзора за ПИ, в конечном итоге позволит оценить эффективность вакцинации против ПИ, выявить и мониторинг резистентности *S.pneumoniae* к антибиотикам, совершенствование информационной системы эпиднадзора по ПИ.

## Глава II.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО КЛИНИКО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМ ОСОБЕННОСТЯМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

## Объем исследований

Исследование проводилось в период с января 2017 года по декабрь 2021 года на клинических базах Самаркандского государственного медицинского университета, Городской инфекционной больницы №1 в Ташкенте, а также в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Объектом исследования стали пациенты в возрасте 19 лет и старше, проходившие стационарное лечение в Городской инфекционной больнице №1 г. Ташкента в 2010–2021 гг. с диагнозом «гнойный менингит», а также пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания, получавшие терапию в пульмонологическом отделении ЦГБ г. Самарканда в 2021 году. Предметом исследования послужили биологические образцы, включая ликвор, кровь, плевральную жидкость и назофарингеальную слизь пациентов с различными формами пневмококковой инфекции (табл. 2.1).

**Таблица 2.1**

### Контингент больных, включенных в исследование

Обследованные больные	Возраст больных	Материал для исследования	Место сбора материала
Гнойные менингиты (n=183) ПМ (n=57), ММ (n=52) Проспективное исследование 2017-2021гг.	19 лет и старше	Ликвор, кровь, н/г слизь	ГКИБ №1 г.Ташкент (реанимационное и менингитное отделения)
Менингит (n=1929) Ретроспективное исследование 2010-2021 гг. (БГМ n=296 ПМ n=118 БГМ др. этиологии)	19 лет и старше	Данные историй болезней, лабораторных исследований больных получивших лечение	ГКИБ №1 г.Ташкент

n=178)			
ХОБЛ с обострением (n=94)	19 лет и старше	Мокрота, носоглоточная слизь, плевральная жидкость	ЦГБ г.Самарканда, пульмонологическое отделение
ХОБЛ Вакцинированные (n=30) и невакцинированные (n=27) – группа сравнения	Старше 55 лет	Данные по госпитализациям больных в стационар	ЦГБ г.Самарканда, пульмонологическое отделение, ЛДЦ «Вакцина», Центр вакцинации «Хумо»

Для идентификации *Streptococcus pneumoniae* проводился бактериологический анализ ликвора, крови и носоглоточной слизи, полученных от пациентов с гнойным менингитом. Исследования проводились в бактериологической лаборатории Городской клинической инфекционной больницы №1 г. Ташкента. Диагностика осуществлялась в соответствии с классификацией МКБ-10 и актуальными клиническими протоколами диагностики и лечения.

Для определения серотипов *S. pneumoniae* использовали метод ПЦР в реальном времени, анализируя носоглоточную слизь пациентов. Дополнительно проводилось серотипирование изолированных штаммов из ликвора и крови в лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Исследование получило одобрение Независимого Этического комитета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

### **Материал исследования**

Для достижения поставленных целей было проведено ретроспективное исследование, основанное на анализе историй болезни пациентов с менингитами, а также результатах бактериологических исследований ликвора и носоглоточной слизи (ГКИБ №1 г. Ташкента, 2010–2021 гг.). Дополнительно были изучены клинические данные пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), проходивших лечение в ЦГБ г. Самарканда в 2021 году, проспективное исследование с использованием клинических и лабораторных методов обследования больных, бактериологических (идентификация классическим бактериологическим

методом и определение чувствительности к противомикробным препаратам диско-диффузионным методом), молекулярно-генетических (ПЦР-РВ, ПЦР-серотипирование) и статистические (определение критерия Стюдента и P-value) методы исследования.

В период с января 2017 года по декабрь 2020 года проведено проспективное исследование пациентов старше 19 лет, госпитализированных в реанимационное и менингитное отделения ГКИБ №1 г. Ташкента с диагнозом «гнойный менингит/менингоэнцефалит». Критериями включения в исследование являлось наличие у пациентов внезапного повышения температуры тела ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ), выраженной головной боли, менингеальных симптомов (ригидность затылочных мышц, симптомы Брудзинского и Кернига), спутанности сознания, судорожного синдрома, состояния протрации или летаргии, симптомов интоксикации и рвоты.

Отсутствие изменений в биохимическом анализе ликвора и/или лимфоцитарный характер цитоза являлись критериями исключения из исследования. Для идентификации этиологии гнояного менингита ликвор и кровь больных отправляли в баклабораторию для бактериологического посева на предмет основных возбудителей гнояного менингита: *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*. Клинико-лабораторные и анамнестические данные больных, из материала которых был выделен *S.pneumoniae*, подвергались анализу.

Всего за январь 2017 по декабрь 2020 гг. проведено 677 (100%) бактериологических исследований ликвора, взятых от больных с менингитом, при этом гнояный менингит выявлен у 183 (27%) больных, из них у 125/18,5% выделен *N.meningitidis*, у 57/8,4% больных *S.pneumoniae*, в 1/0,1% случае выделен *S.aureus*. В 494/73% случаях возбудитель выделить не удалось.

Распределение обследованных больных с гнояным менингитом по возрасту представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2

**Распределение больных с гнойным менингитом/менингоэнцефалитом в зависимости от возраста (n=183)**

Возраст	абс.число	%
19 – 29 лет	99	54,1
30 – 39 лет	44	24,0
40 – 49 лет	18	9,8
50 – 59 лет	14	7,7
60 и старше	8	4,4
Всего	183	100%

Как следует из данных таблицы 2.2, у пациентов в возрастных группах 19–29 лет и 30–39 лет диагноз «гнойный менингит» устанавливался значительно чаще по сравнению с пациентами в возрасте 40–49 лет и 60 лет и старше.

В таблице 2.3. показано распределение больных по форме тяжести. Так, все 100% больных поступали в тяжелом состоянии, при этом в 174/95,1% случаях заболевание протекало в тяжелой форме, и лишь в 9/4,9% в среднетяжелой форме.

Таблица 2.3

**Распределение больных с гнойным менингитом по форме тяжести (n=183)**

	абс.	%
Тяжелая форма	174	95,1
Среднетяжелая форма	9	4,9

Все пациенты в первый день госпитализации поступали в реанимационное отделение в тяжелом (167/91,3%) и крайне тяжелом (16/8,7%) состояниях. Средняя продолжительность их пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составила  $5,2 \pm 2,76$  дней, а общий период госпитализации –  $12,3 \pm 1,6$  койко-дней.

Для оценки частоты носоглоточного носительства *S. pneumoniae* у взрослых было проведено бактериологическое исследование носоглоточной слизи у 94 пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), госпитализированных в пульмонологическое отделение Центральной городской больницы г. Самарканда.

Также, для эпидемиологической оценки бремени пневмококковых заболеваний в старшей возрастной группе и в группах риска, проведен ретроспективный анализ данных многолетней заболеваемости (2010-2021 гг.) бактериальными менингитами по данным историй болезни больных, прошедших стационарное лечение в ГКИБ №1 г.Ташкента.

### **Методы исследования**

Для выполнения поставленных задач проведены проспективные и ретроспективные исследования. При проспективном исследовании анализировались данные контроля за состоянием основных клинических и лабораторных показателей у больных с гнойным менингитом/менингоэнцефалитом, в частности с лабораторно подтвержденным пневмококковым менингитом/менингоэнцефалитом. Ретроспективный анализ многолетней динамики заболеваемости пневмококковым менингитом/менингоэнцефалитом и внебольничными пневмониями проводился путем анализа материалов госпитализации больных в менингитное и реанимационное отделения ГКИБ №1 г.Ташкента, а также пульмонологическое отделение ГКБ г. Самарканда с использованием описательно-оценочных и аналитических методов. Проводилась оценка результатов ПЦР серотипирования для решения вопроса необходимости использования специфической профилактики в группах риска и выбора пневмококковых вакцин для профилактики пневмококковых заболеваний у лиц старшего возраста.

С целью определения клинических особенностей пневмококкового менингита/менингоэнцефалита у пациентов в возрасте 19 лет и старше был

проведен анализ клинических данных. При этом учитывались возраст, пол, дата поступления и выписки, длительность лечения, место проживания, основные клинические симптомы и исход заболевания.

Дополнительно были изучены эпидемиологические, анамнестические, клинические и лабораторные данные, включая основные клинические проявления, результаты анализа спинномозговой жидкости, показатели гемограммы, уровень С-реактивного белка и данные рентгенографии органов грудной клетки.

Дизайн проведенных исследований представлен в таблице 2.4.

**Таблица 2.4**

**Дизайн исследования у пациентов с гнойным менингитом/менингоэнцефалитом (n=183)**

<b>Наименование исследования</b>	<b>Цель исследования</b>	<b>Материалы</b>	<b>Метод исследования</b>
<b>Общеклинические исследования</b>			
Гематологическое исследование	Определение параметров периферической крови	Кровь	Общий клинический анализ
Анализ мочи	Оценка показателей мочи	Моча	Общий клинический анализ
Исследование кала	Определение физиологических и патологических изменений	Кал	Копрограмма
Биохимическое исследование крови	Определение уровня С-реактивного белка	Кровь	Биохимический анализ
Анализ ликвора	Оценка цитологических и биохимических показателей	Ликвор	Общий анализ

<b>Бактериологические исследования</b>			
Бактериологический посев ликвора и крови	Выделение и идентификация возбудителя	Ликвор, кровь	Бактериоскопия (окраска по Граму), посев на шоколадный агар
Бактериологический анализ носоглоточной слизи	Определение возбудителя	Носоглоточная слизь	Бактериоскопия (окраска по Граму), посев на шоколадный агар
Определение чувствительности к антибиотикам	Оценка резистентности и возбудителя	Выделенная культура	Диско-диффузионный метод
<b>Молекулярно-биологические исследования</b>			
ПЦР в реальном времени	Выявление и амплификация генетического материала возбудителя	Носоглоточная слизь, выделенная культура	Выделение ДНК, амплификация ДНК-фрагментов, детекция амплифицированных продуктов
Мультикомплексное ПЦР исследование	Определение серотипа <i>S. pneumoniae</i>	Носоглоточная слизь, выделенная культура	Выделение ДНК, амплификация ДНК-фрагментов

Спинномозговая пункция больных проводилась при поступлении в стационар до начала антибиотикотерапии с соблюдением правил асептики. Для биохимического, цитологического и бактериологического исследований от 1 до 2 мл спинномозговой жидкости собирали в три пробирки. Материал для бактериологических исследований доставляли в бактериологическую лабораторию немедленно после забора в специальных контейнерах, способных поддерживать температуру 37°C и производили посев на соответствующие питательные среды в течение первых часов после взятия ликвора.

СМП проводились дважды - в первые несколько часов после поступления и через 10-11 дней после первичной пункции.

Бактериологические методы (выделение, идентификация культур *Streptococcus pneumoniae*). Бактериологический посев материала (спинномозговой жидкости, крови, носоглоточной слизи) производился на среды, содержащих дефибринированную кровь – шоколадный и кровяной агар (HiMedia, Индия), предварительно извлеченных из холодильника и прогретых при 37°C в термостате не менее 30 мин. [47, с. 7-17].

Посевы инкубировали при 37°C в течение 24-48 часов в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. При наличии роста на плотных питательных средах проводили визуальную оценку выросших колоний, готовили мазок по Граму, определяли оксидазу, каталазу и в зависимости от полученного результата проводили дальнейшую идентификацию возбудителя и определение чувствительности к антибиотикам. Идентификацию пневмококков выполняли по обнаружению в материале диплококков, окруженных капсулой, росту на средах, содержащих кровь с образованием альфа-гемолиза, положительной пробе с оптохином, чувствительности к желчным кислотам (растворимость в желчи). Для обеспечения качества идентификации *S. pneumoniae* использовали референс-штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619 [47, с. 7-17]. Оценка чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) проводилась с применением контрольных штаммов *S. pneumoniae* ATCC 49619 [11, с. 168-175; 17, с. 173-178].

Изучение чувствительности к выделенным пневмококкам и интерпретацию результатов теста на чувствительность к антибиотикам проводили согласно рекомендациям EUCAST, 2018 года по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам [58, с. 413-423]. Для скринингового теста с целью оценки чувствительности *S.pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам применяли оксациллин (1 мкг антибиотика в диске). Штаммы, устойчивые к трем или более антимикробным препаратам, считались штаммами с множественной лекарственной устойчивостью. [65, с. 18-24].

### **Эпидемиологические методы исследования**

Описательно-оценочные эпидемиологические исследования проводились путем ретроспективного анализа данных 11-летней госпитализации в ГКИБ №1 г.Ташкента за период 2010-2021 гг. больных с бактериальным менингитом, а также данных госпитализации больных с внебольничными пневмониями и обострениями ХОБЛ в пульмонологическое отделение ЦГБ г. Самарканда. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости пневмококковым менингитом среди населения г. Ташкента в 2010-2021 гг. был проведен с использованием:

– информации о зарегистрированных случаях заболевания пневмококковым менингитом из данных 11-летней госпитализации в ГКИБ №1 г.Ташкента больных с бактериальным менингитом по данным архивных историй болезней, журналов бактериологических и биохимических исследований ликвора;

- Для оценки динамики заболеваемости пневмококкового менингита/менингоэнцефалита использовали критерии, предложенные В.Д. Согласно методологии, предложенной Беляковым и соавторами, эпидемиологический анализ включает следующие этапы:

1. Оценка уровня и структуры инфекционной заболеваемости.
2. Изучение многолетней динамики (выявление периодичности, расчет средних показателей за несколько лет, анализ заболеваемости в конкретный год).
3. Анализ годовых колебаний (определение уровня круглогодичной заболеваемости, сроки сезонных подъемов, распространенность в периоды эпидемических вспышек).
4. Оценка факторов риска, включая возрастные и профессиональные характеристики [78, с. 4-30].

Для анализа использовался ряд эпидемиологических показателей, при этом заболеваемость рассчитывалась на 100 тысяч населения, а коэффициент интенсивности выражался в просантимилле (0/0000).

*Интенсивный коэффициент заболеваемости:*

$$\frac{\text{среднегодовое число заболевших}}{\text{численность населения данной территории}} * 100\ 000$$

### **Методы анализа трендов заболеваемости**

Изучение многолетней динамики позволило выявить три возможных тенденции заболеваемости:

- благоприятную (снижение числа заболеваний);
- неблагоприятную (рост заболеваемости);
- волнообразную (периодические колебания).

Первоначально проводилась визуальная оценка графиков многолетней заболеваемости. Затем для выравнивания динамического ряда использовали **метод скользящей средней**, при котором показатели заболеваемости усреднялись за два-три смежных года, исключая случайные колебания.

**Метод наименьших квадратов** применяли для определения линейной тенденции:

$$\bar{y}_1 = a + bx$$

где:

- $\bar{y}_1$  – показатель прямолинейной тенденции;
- **a** – средний многолетний уровень заболеваемости;
- **b** – коэффициент изменения заболеваемости по годам (наклон кривой);
- **x** – временной интервал анализа.

### **Показатели оценки тенденции:**

- **Абсолютный прирост (убыль)** – разница между уровнем заболеваемости в данном и предыдущем периодах (положительное значение – рост, отрицательное – снижение).
- **Темп прироста (убыли)** – относительное изменение по сравнению с предыдущим годом.
- **Темп роста (снижения)** – показатель общего изменения за несколько лет.

- **Средний темп прироста (снижения)** – усредненное значение изменения заболеваемости.

### 1. Абсолютный прирост (убыль)

Характеризует скорость изменения процесса во времени и рассчитывается как разность между текущим уровнем заболеваемости и предыдущим:

- "+" – прирост;
- "-" – снижение.

### 2. Темп прироста (убыли) (%)

Определяется как процентное отношение абсолютного прироста (убыли) к уровню заболеваемости в предыдущем периоде:

- "+" – рост заболеваемости;
- "-" – снижение.

### 3. Темп роста (снижения) (%)

Показывает, во сколько раз изменился показатель заболеваемости в сравнении с предыдущим периодом. Используется для оценки интенсивности эпидемического процесса.

### 4. Средний темп прироста (снижения) (%)

Определяет тенденцию заболеваемости за длительный период. Рассчитывается по формуле:

$$T_{\text{пр.ср.}} = \frac{b \times K}{a} \times 100$$

$$100 T_{\text{пр.ср.}} = ab \times K \times 100$$

где:

- **K** = 1 (если число уровней в ряду нечетное);
- **K** = 2 (если число уровней в ряду четное);
- **a** и **b** – коэффициенты линейной зависимости, рассчитанные методом наименьших квадратов.

### Критерии выраженности тенденции

- **T<sub>пр.ср.</sub> от 0 до ±1%** – заболеваемость стабильная;

- Тпр.ср. от  $\pm 1$  до  $\pm 5\%$  – умеренная тенденция изменения (средневыраженная);
- Тпр.ср.  $\geq 5\%$  – выраженная тенденция.

Рассчитан "теоретический" уровень заболеваемости (I теор. на 100 000 населения). Трендовые линии многолетней динамики заболеваемости определялись методом наименьших квадратов [74, с. 5-19; 4, с. 46]. Для оценки многолетней динамики заболеваемости использовался полиномиальный тренд, так как коэффициент детерминации R<sup>2</sup> этой линии тренда на графике Microsoft Office Excel 2010 был близок к 1 [3, с. 46]. Для характеристики многолетней динамики заболеваемости были рассчитаны темп снижения (Тс) и темп убыли (Туб) [74, с. 5-19].

Дан прогноз заболеваемости пневмококковым менингитом в городе Ташкенте на 2021 г. Метод прогнозирования основан на продолжении полиномиальной линии тренда заболеваемости: рассчитывается средняя прогнозируемая заболеваемость в 2022 году и ее вероятные максимальные и минимальные значения (на 100 000 населения).

Для анализа внутригодовой динамики заболеваемости бактериальным менингитом (БМ) использовали методику, разработанную В.И. Покровским и соавторами (2005). Исследование включало оценку ежемесячных изменений заболеваемости, определение периодов начала и окончания годовых пиков, а также характеристику эпидемической и межэпидемической динамики [70, с. 125-148] . Эпидемиологическое исследование проводилось для оценки факторов риска, уровня и сезонности заболеваемости внебольничными пневмониями и пневмококковыми менингитами/менингоэнцефалитами проведена с расчетом показателей госпитализаций в опорных стационарах, а также учитывались результаты серотипирования. Для этого определили количество случаев заболевания менингитом за каждый месяц года и вычислили среднее значение заболеваемости за каждый месяц. Затем проанализировали полученные данные и выявили возможные тренды и пики заболеваемости. Для анализа сезонной динамики применяли **индекс**

**сезонности.** Он отражает, во сколько раз уровень заболеваемости в месяц с наибольшим числом случаев превышает верхний предел круглогодичной заболеваемости. Индекс сезонности позволяет определить выраженность сезонного подъема и его влияние на общий эпидемиологический процесс.

$$\text{Индекс сезонности (ИС)} = \frac{\text{число заболеваний в месяцы сезонного подъема}}{\text{число заболеваний в остальные месяцы года}} * 100$$

При анализе факторов риска использовались приемы **формальной логики** и статистические методы, в том числе:

- **метод различия,**
- **метод сходства,**
- **соединенный метод сходства и различия,**
- **метод сопутствующих изменений,**
- **метод остатков,**
- **метод аналогий.**

Для оценки влияния различных факторов на уровень заболеваемости применяли **статистические методы анализа.** Помимо методов проверки достоверности различий между показателями (критерий Стьюдента, доверительные интервалы, уровни доверия и др.), использовались:

- **параметрические и непараметрические методы,** позволяющие выявить наличие связи и дать ей количественную и качественную характеристику.
- **непараметрические методы,** применимые к малым выборкам, не требовали расчета средних значений и вариационных показателей; оценка результатов проводилась с использованием статистических таблиц.

Для проверки гипотез применяли:

- **критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ )** – для оценки соответствия,
- **коэффициент корреляции рангов** – для определения силы и направления связи между переменными.

Эти методы позволили выявить более сложные закономерности в динамике заболеваемости менингитами. Полученные данные позволили

обосновать целенаправленные рекомендации по специфической профилактике в соответствии с группами, временем и факторами риска развития пневмококковых менингитов/менингоэнцефалитов, обострений ХОБЛ у взрослых.

### **Молекулярно-генетические методы исследования.**

С целью оценки эпидемиологической значимости циркуляции серотипов *S.pneumoniae* у взрослых проводилось ПЦР-серотипирование носоглоточной слизи и выделенных от больных штаммов *S.pneumoniae* в ПЦР лаборатории РСНПМ центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (амплификатор IQ5, производство «Bio-Rad»). Исследованию подвергались носоглоточная слизь, а также изоляты *S.pneumoniae*, выделенные при бактериологическом исследовании ликвора и носоглоточной слизи. До генотипирования изоляты *Streptococcus pneumoniae* хранились в глицериновой среде при -22°C, носоглоточная слизь - при температуре -80°C. Амплификация проводилась с использованием 40 пар праймеров в мультиплексном формате, распределенных в 10 группированных наборах. Данный метод позволил идентифицировать 22 серотипа (1, 2, 3, 4, 5, 8, 10A, 13, 14, 16F, 17F, 19A, 19F, 20, 21, 23A, 23B, 23F, 31, 34, 35B, 39F) и 17 серогрупп (6A/B/C/D, 7F/A, 7C/(7B/40), 9L/N, 9V/A, 10F/(10C/33C), 11A/D, 12F/(12A/44/46), 15A/F, 15B/C, 18A/B/C/F, 22A/F, 24A/B/F, 33F/(33A/37), 35A/(35C/42), 35F, F38/25F).

### **Статистические методы исследования**

Материал исследования подвергался статистической обработке с использованием параметрического и непараметрического анализа. Исходная информация была систематизирована, а результаты визуализированы в электронной таблице Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ выполнен с использованием свободной программной вычислительной среды R (v.3.5.1). Категориальные данные

описывались в абсолютных значениях и процентах. Для сравнения процентных показателей в многопольных таблицах условных единиц использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Стандартизация (нормирование) показателей заболеваемости проводилась с целью выявления общих эпидемиологических закономерностей. Для этого оценивалась доля каждого годового показателя в общем уровне заболеваемости за весь период исследования.

Анализ связи между переменными осуществлялся с использованием простых линейных коэффициентов корреляции (Pearson  $r$ ).

Систематизацию исходных данных и визуализацию полученных результатов осуществляли с помощью электронной таблицы Microsoft Office Excel 2016. Для построения прогностической модели вероятности наступления определенного исхода использовались методы логистической регрессии. Мерой достоверности, указывающей на долю дисперсии, которая может быть объяснена логистической регрессией, был коэффициент  $R^2$  Найджелкерка. Для определения диагностической ценности количественных характеристик при прогнозировании исхода использовали анализ ROC-кривой. Пороговое значение количественных признаков в пороговой точке определялось наибольшим значением индекса Юдена.

### Глава III.

#### **РОЛЬ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ПРИ ГНОЙНОМ МЕНИНГИТЕ/МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЕ У ВЗРОСЛЫХ**

В настоящее время заболевания, вызванные *S.pneumoniae* остаются значимыми в структуре заболеваемости и смертности в различных группах населения. Разработка и внедрение различных видов вакцин против ПИ позволила снизить бремя пневмококковых заболеваний и смертность от нее у детей, однако вопросы профилактики пневмококковых заболеваний у лиц старшего возраста остаются малоизученными. В связи с этим, изучение роли *S.pneumoniae* у больных с гнойными менингитами/менингоэнцефалитами у лиц старше 19 лет является весьма актуальным. Полученные данные позволят разработать обоснованные методы диагностики, этиотропной терапии, а также комплекс профилактических мероприятий, включающий вакцинацию против ПИ взрослого населения.

#### **Роль *Streptococcus pneumoniae* в этиологической структуре гнойных менингитов/менингоэнцефалитов у взрослых**

Нами проведен анализ данных по этиологической структуре основных патогенов (*S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*), которые чаще всего являются причиной развития гнойного менингита/менингоэнцефалита.

С января 2010 года по декабрь 2021 г. в ГКИБ №1 г.Ташкента поступило 1929 (100%) больных с клиническим диагнозом «Менингит». Из них, в 118 (6,1%) случаях бактериологическим и ПЦР методами был выявлен *S.Pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (22/1,1%), *Streptococcus spp.* (3/0,2%), *Candida spp.* (2/0,1%), *Neisseria meningitidis* (149/7,7%), *H.influenzae b* (2/0,1%), в остальных случаях (1633/84,7%) возбудитель не был выявлен, что возможно было связано с иной этиологией менингита (табл. 3.1).

Таблица 3.1

## Этиологическая структура менингитов в 2010 - 2021 гг. (n=1929)

Этиологический агент	Частота выявления, n (%)
<i>N.meningitidis</i>	149 (7,7±2,58)
<i>S. pneumoniae</i>	118 (6,1±8,07) *
<i>S. aureus</i>	22 (1,1±4,97)
<i>Streptococcus ssp.</i>	3 (0,2±4,11)
<i>Candida spp.</i>	2 (0,1±3,6)
<i>H.influenzae b</i>	2 (0,1±3,6)
Не выделенные	1633 (84,7±3,2)

Анализ данных по этиологической расшифровке бактериальных менингитов показал, что в последние годы частота случаев гнойных менингитов/менингоэнцефалитов, вызванных *N. meningitidis*, имела тенденцию к снижению вплоть до 2018 года. Однако в период с января по май 2019 года была зафиксирована эпидемическая вспышка, что привело к увеличению уровня заболеваемости гнойными менингитами/менингоэнцефалитами в 2019 году (рис. 3.1).

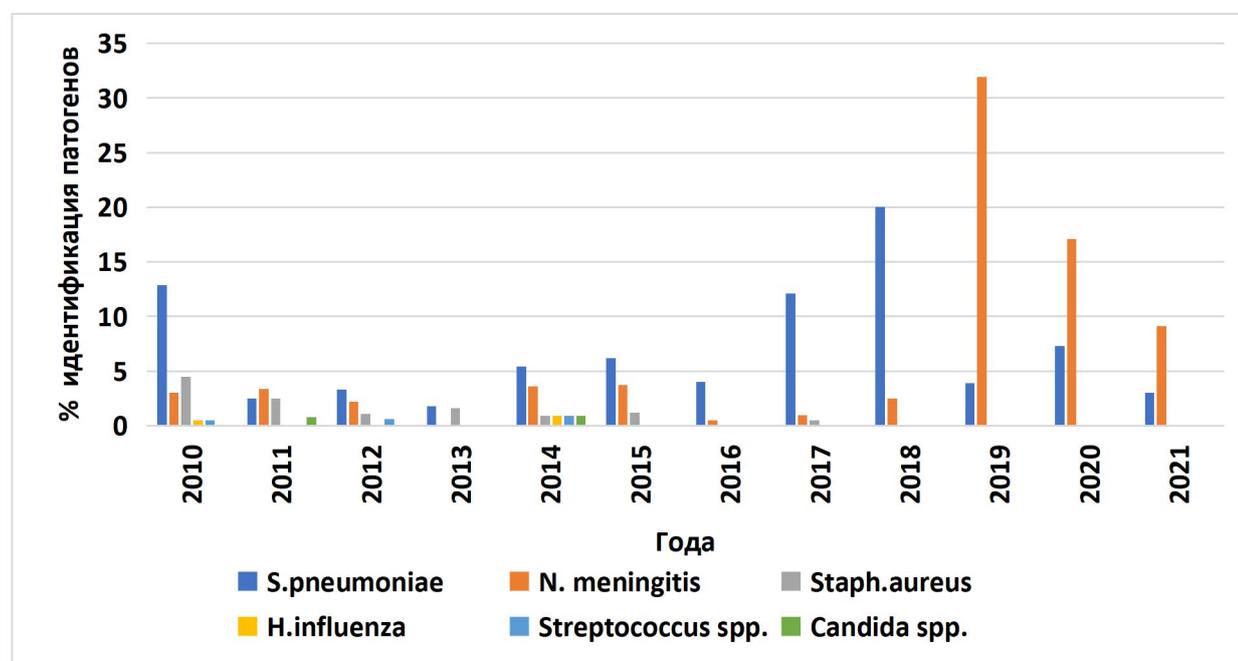


Рис. 3.1. Расшифровка этиологической структуры менингитов в 2010 - 2021 гг. (n=1929)

В то же время, гнойные менингиты, вызванные *H.influenzae b* и

другими стрептококками выявлялись в единичных случаях. В свою очередь, значимость *Staph. aureus* при гнойных менингитах также занимает особое место, что требует анализа данных эпидемиологического расследования случаев, так как среди *Staph. aureus* в последние годы встречаются полирезистентные штаммы. Менингиты, вызванные полирезистентными штаммами бактерий трудно поддаются этиотропной терапии, протекают в тяжелой осложненной форме с неблагоприятными исходами.

### **Лабораторная идентификация возбудителей гнойных менингитов/менингоэнцефалитов**

У обследованных больных идентификацию возбудителей гнойных менингитов/менингоэнцефалитов проводили бактериологическим и ПЦР-РВ методами.

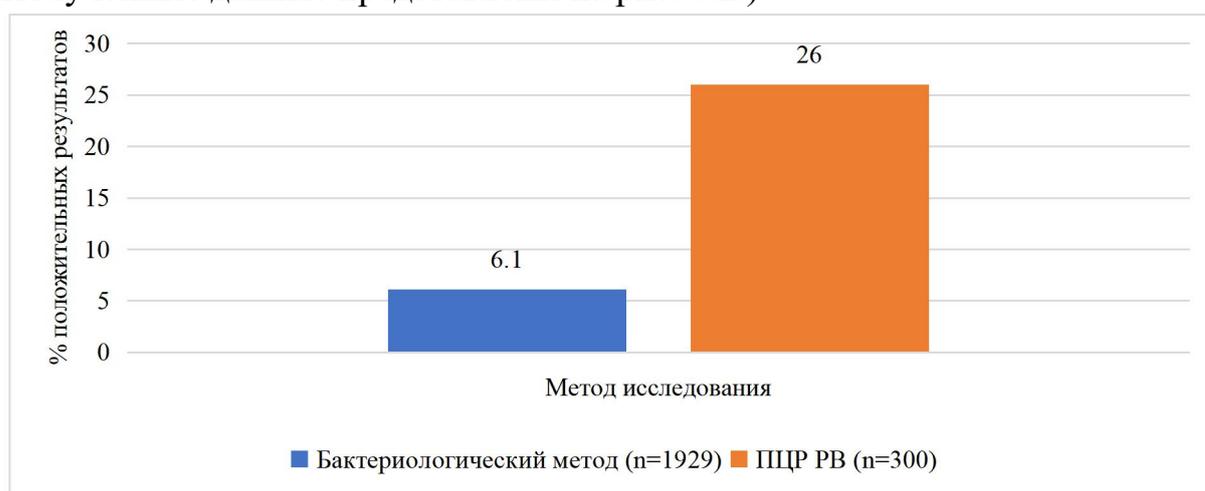
#### **✦ Результаты бактериологического исследования:**

- *Streptococcus pneumoniae* был выявлен у 118 (6,1%) из 1929 (100%) пациентов с менингитом.
- В 11 образцах спинномозговой жидкости (0,6%) пневмококк был обнаружен методом микроскопии.

#### **✦ Результаты ПЦР-РВ (с 2015 года исследовано 300 образцов ликвора):**

- *Streptococcus pneumoniae* был идентифицирован у 78 (26%) из 300 (100%) пациентов.

(Полученные данные представлены на рис. 3.2.)



**Рис. 3.2. Результаты идентификации *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* типа b в ликворе пациентов с гнойным менингитом/менингоэнцефалитом различными методами исследования.**

Таким образом, применение метода ПЦР-РВ в период с 2015 по 2020 годы, наряду с бактериологическим исследованием, позволило значительно повысить уровень этиологической идентификации гнойных менингитов — с 6,1% до 26%. В связи с этим, учитывая показатели госпитализаций больных с менингитами, весомое количество этиологически нерасшифрованных случаев менингита, рекомендуется широкое использование ПЦР метода исследования для лабораторной диагностики этиологии менингитов/менингоэнцефалитов.

### **Клинико-лабораторная характеристика гнойного менингита/менингоэнцефалита, вызванного *S.pneumoniae* у взрослых**

С целью выявления клинико-лабораторных особенностей пневмококкового менингита/менингоэнцефалита проанализированы основные клинические признаки и лабораторные показатели различных клинических форм заболевания у 57/100% больных, в ликворе которых был идентифицирован *S.pneumoniae*. Для выявления отличительных клинических признаков в качестве группы сравнения была определена идентичная по полу, возрасту группа больных с менингококковым менингитом/менингоэнцефалитом (n=52).

Больные поступали в стационар с предварительным диагнозом: «Острая респираторная вирусная инфекция, интоксикация ЦНС» (14/24,6%); «Менингоэнцефалит невыясненной этиологии» (20/35,1%); «Серозный менингит?» (6/10,5%); «ОРВИ, Пневмония» (4/7%); «Менингит?» (13/22,8%).

На течение и исход болезни оказывали влияние сроки госпитализации, а также наличие сопутствующих заболеваний больного.

Так, отмечена зависимость исходов болезни от срока поступления больного в стационар и частотой осложненных форм болезни. Анализ сроков поступления больных в стационар больных ПМ представлены в табл. 3.2.

#### **Таблица 3.2**

#### **Сравнительная характеристика сроков госпитализации обследованных больных пневмококковым и менингококковым менингитом**

День болезни в период госпитализации	Пневмококковый менингит (n=57)		Менингококковый менингит (n=52)	
	абс.	%	абс.	%
1	12	21,1	42	80,8
2	23	40,4	9	17,3
3	14	24,5	1	1,9
≤5	4	7	-	-
>5	4	7	-	-
Всего	57	100,0	52	100

Как представлено в табл. 3.2, достоверно чаще больные поступали в первые 2 дня болезни – 35/61,5%, на третий день – 14/24,5%, 4-5 день и позже по 4/7% больных. Тогда как при ММ больные в 42/80,8% поступали в первый день болезни, что было связано с более острым началом заболевания, по сравнению с пневмококковым.

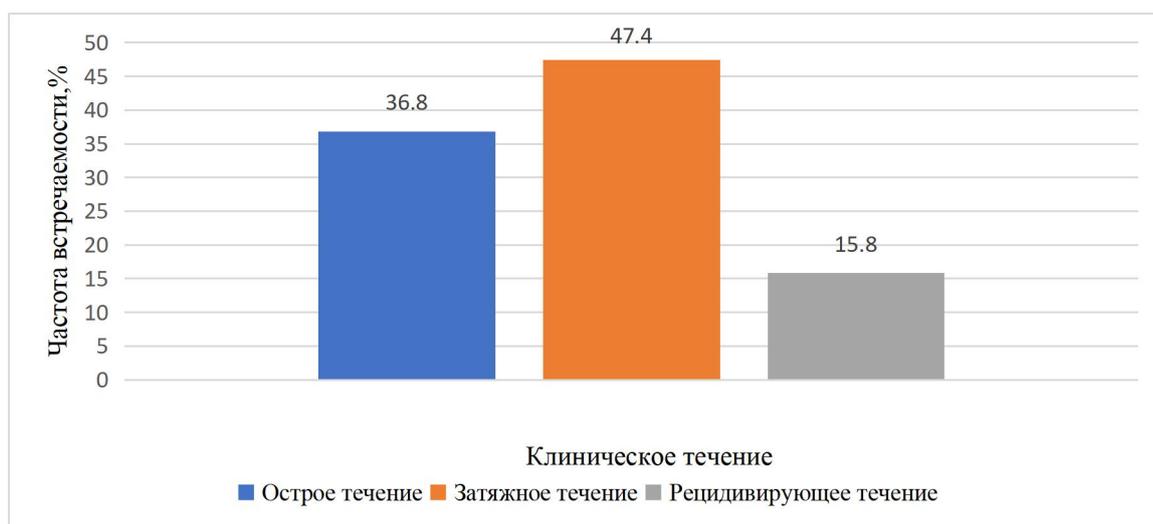
Сроки госпитализации пациентов зависели от клинической формы предшествующей очаговой инфекции. Так, для первичного пневмококкового менингита было характерно острое и бурное начало заболевания, тогда как вторичный пневмококковый менингит развивался постепенно. При этом, началу болезни предшествовали гнойно-воспалительные заболевания органов дыхания, ЛОР-органов, в остальных случаях заболевание развивалось более постепенно, с нарастанием симптомов интоксикации, присоединением общемозговых проявлений и в дальнейшем менингеальных симптомов.

Все включенные в исследование больные в 100% случаев в день поступления в стационар, были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при этом среднее пребывание больных в ОРИТ составило  $5,2 \pm 1,76$  дней.

Клиническое течение менингококкового менингита/менингоэнцефалита у всех 100% больных характеризовалось острым течением, при этом заболевание начиналось остро, с

предшествующими проявлениями назофарингита, который в течение короткого времени перерастал в проявления менингита. Однако, начало пневмококкового менингита/менингоэнцефалита у наблюдаемых больных характеризовалось острым течением у 21 (36,8%), в большинстве случаев у 27 (47,4%) затяжным и у 9 (15,8%) рецидивирующим течением (рис. 3.3).

Сравнительный анализ клинического течения менингитов/менингоэнцефалитов пневмококковой (n=57) и менингококковой (n=52) этиологий позволил определить некоторые клинические особенности и различия в течении данных заболеваний (Табл.3.3). Так, острое начало заболевания достоверно чаще было характерно для больных с менингококковым менингитом (ММ) (52/100%), против 15/26,3% при пневмококковом менингите.



**Рис.3.3. Клиническое течение пневмококкового менингита/менингоэнцефалита у обследованных (n=57)**

Для пневмококкового менингита/менингоэнцефалита характерным являлось постепенное развитие симптомов интоксикации с присоединением симптомов нейротоксикоза, менингеальной симптоматики, в тяжелых формах с проявлениями поражения вещества головного мозга – очаговой симптоматики (40/70,2%). При сравнении данного показателя были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Шансы показателя в группе больных с ПМ были выше в 4,183 раза, по сравнению с

ММ, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,770 – 9,886).

Анализ особенностей клинических симптомов пневмококкового менингита/менингоэнцефалита у обследованных больных показал, что заболевание у всех 100% больных характеризовалось лихорадочно-интоксикационным синдромом, при поступлении отмечались общемозговые симптомы и менингеальные симптомы (100%), очаговые поражения и патологические рефлексы в 40/70,2% случаях, что было достоверно чаще чем в группе с ММ.

Лихорадочно-интоксикационный синдром проявлялся гипертермией, миастенией, миалгией, анорексией. Так, по степени повышения температуры тела, в 45/78,9% случаев наблюдалось повышение до 38-39°C, в 12/21,1% случаях до 39-40°C.

**Таблица 3.3**

**Сравнительная характеристика клинических симптомов менингита/менингоэнцефалита, вызванного *S.pneumoniae* и *N.meningitidis***

Клинические проявления	Менингококковый менингит (n=52)		Пневмококковый менингит (n=57)		P
	абс. Число	%	абс. Число	%	
Начало заболевания:					
Острое	52	100,0	15	26,3	< 0,001*
Постепенное	0	0,0	42	73,7	
Температура тела:					
38-39° С	25	48,1	45	78,9	0,003*
39-40° С	21	40,4	12	21,1	
Более 40° С	6	11,5	-	-	
Озноб	8	15,4	19	33,3	0,045*
Миалгии, артралгии	41	78,8	40	70,2	0,293
Катаральный синдром	12	23,1	9	15,8	0,326
Распирающая головная боль	52	100	57	100	—
Светобоязнь	45	86,5	41	71,9	0,070

Рвота	43	82,7	43	75,4	0,418
Менингеальные симптомы	52	100	57	100	–
Спутанность сознания, дезориентация	4	7,7	38	66,6	< 0,001*
Очаговые поражения	7	13,5	40	70,2	< 0,001*
Патологические рефлексы	7	13,5	40	70,2	< 0,001*
Отек головного мозга	35	67,3	39	68,4	0,418
Пневмония	0		5	8,8	0,045*
Сыпь:					
Петехиальная			7	12,3	< 0,001*
Крупная геморрагическая	48	92,3			

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При сравнении с ММ, эти значения составили – 25/48,1% и 21/40,4% соответственно. Однако, у 6/11,5% пациентов с ММ отмечалось повышение температуры тела до гиперпиретических цифр. При оценке данного показателя были выявлены существенные различия ( $p=0,003$ ) Частота возникновения миалгий и артралгий достоверно не различались при ПМ и ММ (40/70,2% и 41/78,8% соответственно). По длительности лихорадочного периода достоверных различий выявлено не было –  $8,2 \pm 1,3$  дня при ММ и  $9,1 \pm 1,4$  дня при менингите, вызванном *S.pneumoniae*.

Общемозговые симптомы характеризовались головными болями, болями в глазах, головокружением, головная боль была разлитого характера, сопровождалась тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения, гиперестезией кожных покровов, положительными менингеальными симптомами. Менингеальные симптомы и общемозговая симптоматика, отмечались у всех (100%) больных, вне зависимости от этиологии. Общая продолжительность основных клинических симптомов зависела от тяжести инфекционного процесса и достоверно дольше сохранялась при пневмококковом менингоэнцефалите ( $12,2 \pm 1,0$  дней), по сравнению с менингитом ( $9,1 \pm 0,8$  дней).

У 9/15,8% больных отмечались катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей в виде сухого и продуктивного кашля, серозного отделяемого из носа при ПМ, а при ММ у 12/23,1% больных. При сравнении показателя катарального синдрома в зависимости от показателя группы обследованных больных, нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 0,326$ ).

Патологические рефлексы определялись достоверно чаще в группе больных с менингоэнцефалитами, обусловленными *S.pneumoniae* (40/70,2%) в сравнении с менингитами менингококковой этиологии (7/13,5%). При этом, при ПМ наблюдалось более раннее поражение пар черепно-мозговых нервов (ЧМН) – уже в первые 2-3 дня заболевания и протекала чаще с поражением лицевого и глазодвигательных нервов. При ММ чаще встречалась патология со стороны глазодвигательного нерва, в некоторых случаях подъязычного и языкоглоточного нервов. Исходя из полученных данных при сравнении симптомов поражения пар черепно-мозговых нервов нами были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

Сыпь при ММ (48/92,3%) характеризовалась геморрагиями различной величины – от мелких петехиальных до сливных геморрагических с некрозом. При ПМ сыпь встречалась достоверно реже (7/12,3%), чем при ММ и имела характер единичных петехий на нижних конечностях ( $p < 0,001$ ).

Лабораторная идентификация возбудителей гнойных менингитов/менингоэнцефалитов у обследованных пациентов проводилась с использованием бактериологических и молекулярно-генетических методов. Так, при бактериологическом исследовании *Streptococcus pneumoniae* был выявлен у 118 (6,1%) из 1929 (100%) пациентов с диагностированным менингитом. При микроскопическом анализе цереброспинальной жидкости пневмококк обнаружен в 11 (0,6%) пробах. С 2015 года 300 (100%) образцов ликвора были дополнительно исследованы методом ПЦР в реальном времени, в результате чего *S. pneumoniae* идентифицирован у 78 (26%) из 300 (100%) пациентов (рис. 3.2).

**Таблица 3.4****Показатели общего анализа крови у пациентов с пневмококковым и менингококковым менингитом в разгаре заболевания**

Показатель	Пневмококковый менингит (n=57)		Менингококковый менингит (n=52)	
	Абс	Абс	%	%
Гемоглобин менее 100 г/л	18	31,6	21	40,4
Лейкоцитоз, более $9,0 \times 10^9$ /л)	57	100	52	100
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево	57	100	52	100
Ускоренное СОЭ более 15 мм/ч	57	100	52	100

Всем 100% обследованным больным при поступлении проводилась спинномозговая пункция для исследования общих и биохимических показателей ликвора. При этом, в 100% как при ММ, так и при ПМ, ликвор вытекал частыми каплями, под высоким давлением, при ММ был мутным в 100%, а при ПМ мутным ликвор отмечался в 51/89,5% случаях. Микроскопия ликвора у 100% обследованных больных с ММ характеризовалась нейтрофильным цитозом, а при ПМ у 47/82,5%, в остальных случаях (10/17,5%) ликвор был лимфоцитарным, при этом повторное исследование ликвора у этих больных показывал нейтрофильный цитоз. Также, исследование ликвора показывало повышение уровня белка с колебаниями 2,45 – 4,5 г/л. При окраске мазков ликвора по Граму при ММ в 94,2% случаях выявлялись диплококки, а при ПМ в 95,6% случаях ланцетовидные кокки. Для оценки санации ликвора и коррекции лечебной тактики всем больным в динамике на 10-11 дни лечения проводилась повторная спинномозговая пункция (табл.3.5).

**Таблица 3.5****Показатели ликвора при пневмококковом и менингококковом менингите**

Показатели ликвора	Пневмококковый менингит (n=57)				Менингококковый менингит (n=52)			
	В день поступления		Через 10-11 дней		В день поступления		Через 10-11 дней	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Цвет, прозрачность: Зеленоватый, мутный	51	89,5	0	0	52	100	0	0
Бесцветный, прозрачный	6	10,5	57	100	0	0	52	100
Цитоз: 800 и выше в 1 мкл	52	91,2	0	0	52	100	0	0
Менее 100 в 1 мкл	5	8,8	57	100	0	0	52	100
Цитоз нейтрофильный	47	82,5	0	0	52	100	0	0
Цитоз лимфоцитарный	10	17,5	57	100	0	0	52	100
Белок более 1,0 г/л	57	100	0	0	52	100	0	0
Белок менее 0,33 г/л	0	0	57	100	0	0	52	100
Окраска по Граму: ланцетовидные кокки в поле зрения	54	94,7	5	8,8	0	0	0	0
Шарообразные диплококки в поле зрения	0	0	0	0	49	94,2	1	1,9

Анализ осложнений у наблюдаемых больных с ПМ характеризовался отеком головного мозга I-II степени в 40/70,2% случаев, ИТШ I-II степени в 10/17,5% случаев, ДВС - синдром отмечался у 5/8,8% больных. При сравнении с осложнениями развившимися у больных с ММ, отмечено, что достоверно чаще ММ сопровождался ИТШ различной степени (36/69,2% больных) и ДВС синдромом (23/44,2%). Отек головного мозга встречался в 12/23,1% случаев. Данное различие ПМ и ММ связано с особенностями патогенеза заболеваний и свойствами возбудителей.

Анализ исходов ПМ у наблюдаемых больных, показал связь развития неблагоприятных исходов от сроков госпитализации, своевременного начала этиотропной и патогенетической терапии, а также наличия сопутствующих заболеваний. У всех 100% обследованных нами пациентов с ПМ в течение 1 мес сохранялись слабость, головные боли, что было связано с астеническим синдромом. В 14/24,6% случаях развивалась нестабильность гемодинамики, характеризовалась повышением или понижением артериального давления. Также, в 1/1,8% случае наблюдался ишемический инсульт, в 12/21,1% случаев наблюдалась вестибуло-кохлеарная невропатия с потерей слуха. При ММ астенический синдром и нестабильность гемодинамики встречалась достоверно реже – 37/71,2% и 5/9,6% соответственно. Вестибуло-кохлеарная невропатия встречалась в 3/5,8% случаев (табл. 3.6).

Таким образом, пневмококковый менингит/менингоэнцефалит у взрослых характеризовался у 100% больных присутствием лихорадочно-интоксикационного синдрома с проявлениями общемозговых и менингеальных симптомов.

**Таблица 3.6**

**Исходы и осложнения пневмококкового и менингококкового менингита/менингоэнцефалита у обследованных больных**

	Пневмококковый менингит (n=57)		Менингококковый менингит (n=52)	
	Абс	%	Абс	%
<b>Осложнения</b>				
Отек головного мозга I-II степени	40	70,2	12	23,1
ИТШ I-II степени	10	17,5	36	69,2
ДВС - синдром	5	8,8	23	44,2
<b>Исходы</b>				
Нестабильность гемодинамики	14	24,6	5	9,6
Головные боли	12	21,1	8	15,4
Астенический синдром	57	100	37	71,2
Вестибуло-кохлеарная невропатия	12	21,1	3	5,8

Ишемический инсульт	1	1,8	0	0
Снижение зрения	1	1,8	1	1,9

Примечание. В некоторых случаях было выявлено более одного осложнения или исхода, в связи с этим их сумма не соответствует общему числу пациентов.

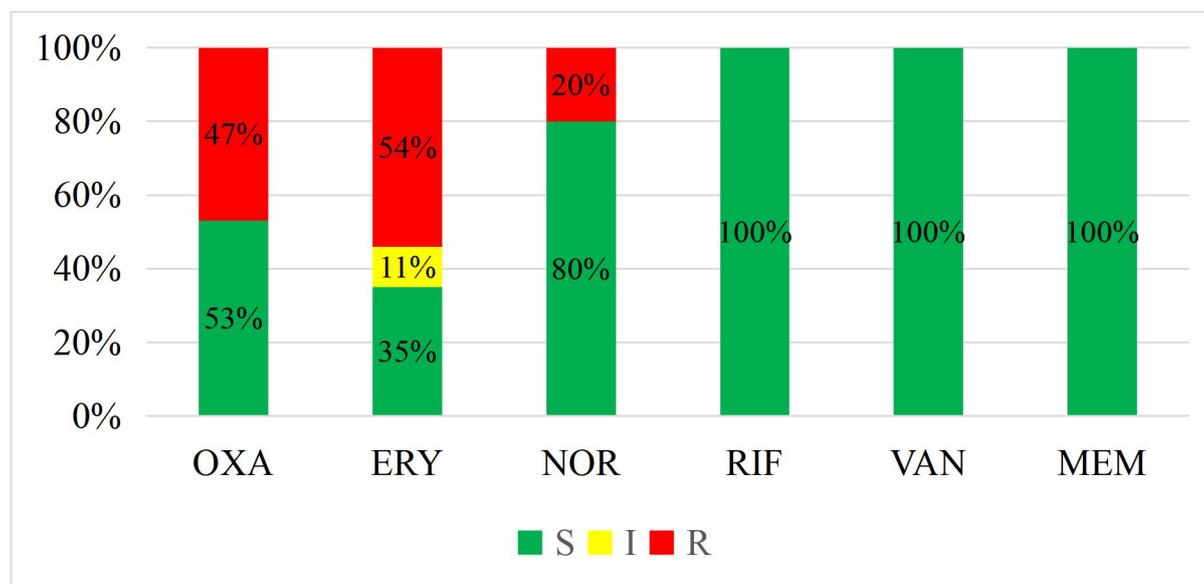
Пневмококковый менингит/менингоэнцефалит у обследованных характеризовался у 36,8% больных острым, у 47,4% больных затяжным, у 15,8% рецидивирующим течением, по сравнению с менингококковым менингитом/менингоэнцефалитом, где течение было острым в 100% случаях. Исходы ПМ характеризовались у 100% больных астеническим синдромом, нестабильностью гемодинамики (24,6%), головными болями (21,1%), вестибуло-кохлеарной невропатией (21,1%), ишемическим инсультом (1,8%), снижением зрения (1,8%), которым в последующем требовалась длительная реабилитация.

В заключении, нужно отметить, что пневмококковый менингит/менингоэнцефалит у обследованных больных характеризуется тяжелым осложненным течением, протекающим с поражением ЦНС и длительным остаточными проявлениями, отражающийся на качестве жизни пациентов после перенесения заболевания. В связи с этим, вопросы эпидемиологического надзора, ранней диагностики, своевременно проводимой этиотропной и патогенетической терапии, а также специфической профилактики пневмококковых менингитов/менингоэнцефалитов как у детей, так у взрослых остаются актуальными.

### **Результаты исследования чувствительности *S.pneumoniae*, выделенных от больных с гнойным менингитом к антибиотикам.**

Определение чувствительности микроорганизмов приобретает все более важное значение в связи с появлением и широким распространением антибиотикорезистентности у бактерий. Эпидемиологическая значимость пневмококковых инфекций повышается параллельно с повышением

резистентности к антибиотикам. Так как, чаще всего антимикробная терапия при лечении пневмококковых заболеваний назначается эмпирически, знание данных по чувствительности *S.pneumoniae*, выделенных от больных к антибактериальным препаратам имеет важное практическое значение. Для выполнения поставленных задач нами проведен анализ результатов исследования теста на чувствительность 55/100% клинических штаммов *S.pneumoniae*, изолированных от больных.



**Рис. 3.4 Результаты теста на чувствительность к АМП *S.pneumoniae*, выделенных из ликвора (n=55)**

На рисунке 3.4 показаны результаты исследования, где выявлено, что выделенные от больных штаммы *S.pneumoniae*, при скрининговом тесте с оксациллином показали чувствительность в 53% случаях, что означало их чувствительность ко всем группам бетталактамазных антибиотиков, в том числе к цефалоспорином 3-го поколения (цефтриаксон, цефатаксим). Резистентные штаммы *S.pneumoniae* выявлены в 47% случаях, что указывает на высокую резистентность в антибиотикам группы пенициллинов, а также к  $\beta$ - лактамазным антибиотикам.

Скрининговый тест с эритромицином, показал высокую резистентность (54%), что означает резистентность к группе макролидов клинических штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных. Также, выявлена

промежуточная чувствительность в 11% изолятов *S.pneumoniae*, при этом эффективность использования антибиотика макролидной группы может быть достигнута при использовании максимальной суточной дозы. Чувствительность к антибиотикам группы макролидов выявлена у 35% изолятов *S.pneumoniae*.

Чувствительность к антибиотикам группы фторхинолонов определялась скрининговым тестом к норфлоксацину (NOR), при этом выявлена высокая (80%) чувствительность культур к данной группе антибиотиков, (ципрофлоксацину, моксифлоксацину, левофлоксацину, офлоксацину), при этом резистентность выявлена в 20% случаях.

Необходимо отметить, что на сегодняшний день препаратами резерва для антибактериальной терапии инвазивных пневмококковых заболеваний (сепсис, менингит) рекомендуются ванкомицин, рифампицин, меропенем, к которым у всех 100% изолятов пневмококка выявлена чувствительность. В наших исследованиях, также все клинические штаммы *S.pneumoniae* были высокочувствительны к меропенему, рифампицину, ванкомицину (рис.3.4.).

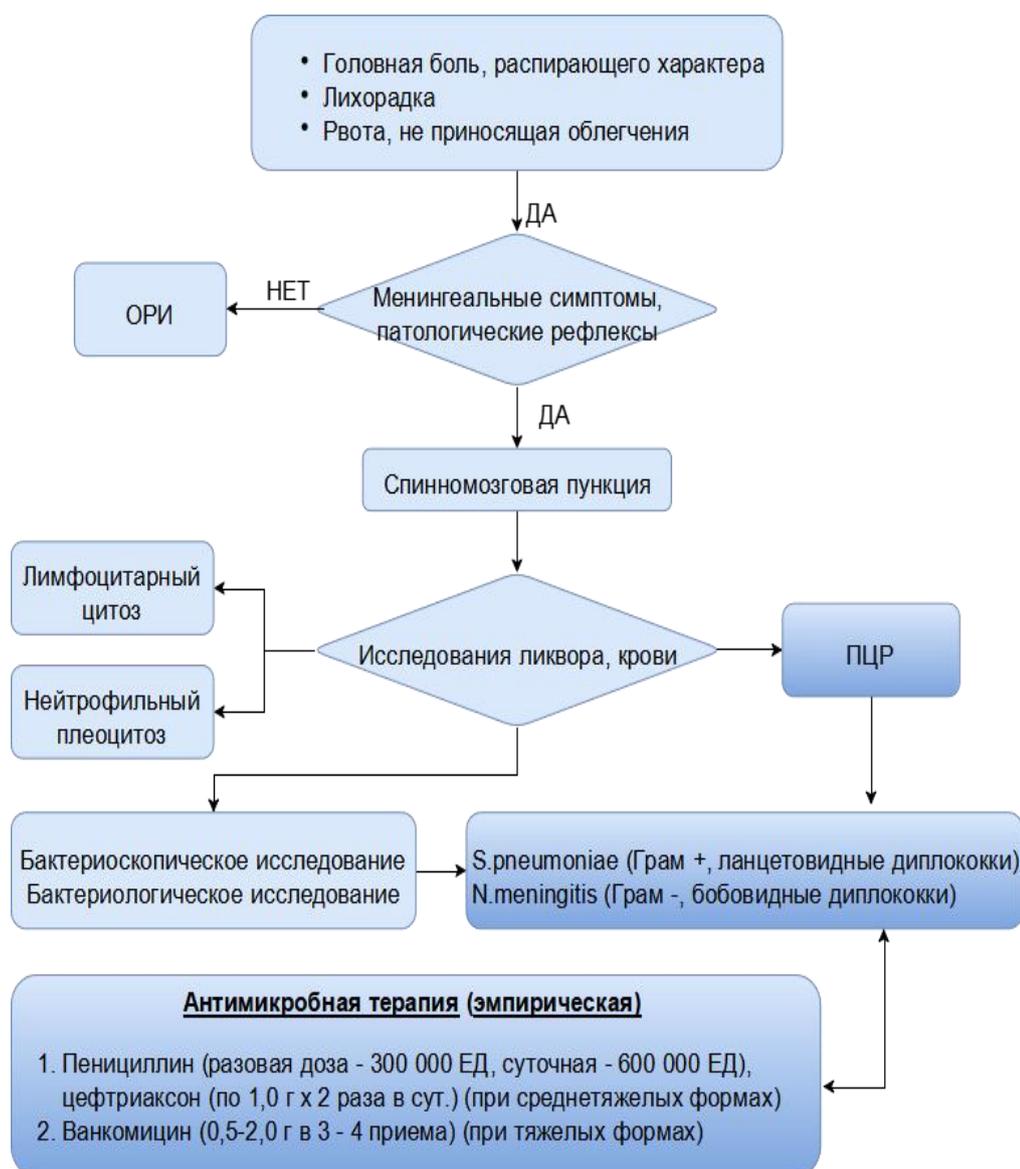
Анализ результатов тестирования на антибиотикочувствительность клинических штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у обследованных пациентов, показал наличие резистентности к макролидам (эритромицин – 54% резистентных штаммов) и пенициллинам (47% резистентных штаммов). Полученные данные подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к терапии пневмококковых инфекций у взрослых с учетом мониторинга антибиотикочувствительности *S. pneumoniae*.

Во многих странах проводится систематический мониторинг резистентности штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину. Согласно данным литературы, уровень резистентности к пенициллину достигает 50% в США, Франции, Испании и ряде азиатских стран. В то же время в таких странах, как Финляндия, Швеция и Германия, данный показатель не превышает 5% [94, с. 13-18; 96, с. 38-39; 99, с. 237-238; 202, с. 557; 204, с. 29-31; 205, с. 9-11]. При этом, избыточное использование антибиотиков, ВИЧ-инфекция,

хронические заболевания легких, частые воспалительные заболевания бронхолегочной системы, частые госпитализации являются главными факторами развития резистентности антибиотиков. В случаях инвазивных пневмококковых заболеваний у взрослых, к которым относится пневмококковый менингит/менингоэнцефалит, эмпирическая антибактериальная терапия рекомендуется с высокочувствительных антимикробных препаратов, в частности с ванкомицина, который и по нашим исследованиям показал высокую чувствительность к штаммам *S.pneumoniae*, выделенных из ликвора.

В связи с вышеизложенным, инвазивные пневмококковые заболевания среди взрослых, такие как гнойные менингиты/менингоэнцефалиты, являются весьма актуальными, и изучение клинико-диагностических аспектов, подходов к ранней диагностике, тактике к антибактериальной терапии больных позволят своевременно диагностировать заболевание, начать этиотропную терапию и снизить остаточные проявления, летальность.

Так, полученные в ходе исследования особенности клинического и лабораторного течения пневмококковых менингитов/менингоэнцефалитов позволили разработать алгоритм клинико-лабораторной диагностики пневмококкового менингита/менингоэнцефалита у взрослых (рис.3.5).



**Рис.3.5. Алгоритм клиничко-лабораторной диагностики пневмококкового менингита/менингоэнцефалита у взрослых**

Согласно алгоритму, последовательные действия в оценке основных клинических и лабораторных данных приведут к определению этиологического фактора и своевременному началу этиотропного лечения, что является важным в терапевтической тактике при лечении менингитов/менингоэнцефалитов.

## Глава IV. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

### Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости бактериальным гнойным менингитом/менингоэнцефалитом у взрослых

По данным литературы, доля ПМ в этиологической структуре гнойных бактериальных менингитов (ГБМ) и ее распространенность в разных странах значительно различаются.

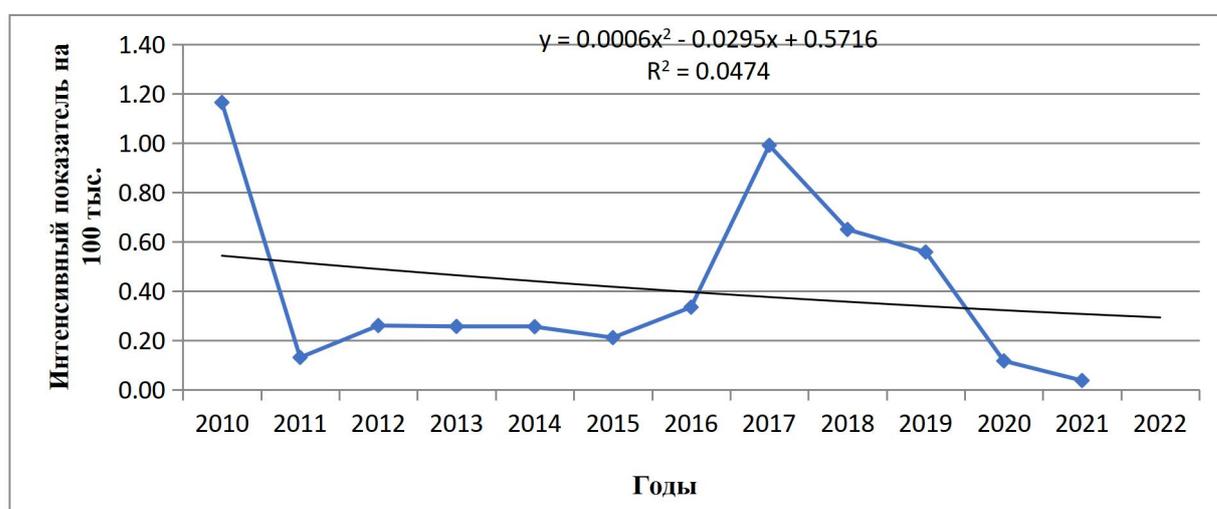
Заболеваемость пневмококковым менингитом/менингоэнцефалитом среди взрослого населения Узбекистана до настоящего времени не анализировалась. В связи с этим, нами проведен анализ многолетней динамики заболевания по данным ГКИБ № 1 г. Ташкента.

Согласно полученным ретроспективным данным, в 2010 г. выявлено 26/8,6%, в 2011 г. – 3/1%, в 2012 г. – 6/2,1%, 2013 г. – 6/2,1%, 2014 г. – 6/2,1%, 2015 г. – 5/1,7%, 2016 г. – 8/2,7%, 2017 г. - 24/8,1%, 2018 г. – 16/5,4%, 2019 г. – 14/4,7%, 2020 г. – 3/1%, 2021 г. – 1/0,3% случаев менингита/менингоэнцефалита, вызванного *S.pneumoniae* из общего количества зарегистрированных бактериальных менингитов (296/100%).

С 2010 по 2021 гг. в многолетней динамике инцидентности пневмококковым менингитом в г. Ташкенте, визуальная оценка показывает отсутствие периодичности в многолетней кривой заболеваемости (рис. 4.1).

Сравнение 95% доверительных границ теоретической заболеваемости I теор (0,24-0,85 0/0000) в 2010 году и I теор (0,10-0,51 0/0000) в 2021 году показало, что с 2010 по 2021 год в Ташкенте наблюдается снижение ежегодной заболеваемости пневмококковым менингитом. В динамике не наблюдалось статистически значимой тенденции к снижению, при этом темп снижения (Тс) = 95,1%, а темп снижения (Тб) = -5,2%. Заболеваемость пневмококковым менингитом среди населения г. Ташкента за 11 лет снизилась в 1,8 раза (I теорема = 0,54 0/0000 в 2010 году; I теорема = 0,3 0/0000 в 2021 году) (рис. 4.1).

Средняя прогнозируемая заболеваемость в 2022 году составила 0,29 на 100 000 населения, рассчитанная по формуле  $I_{\text{theor}} 2022 = 0,0006x^2 - 0,0295x + 0,5716$  ( $x=13$ ). Прогностический порог определяет приблизительную границу, в пределах которой может находиться заболеваемость пневмококковым менингитом в 2022 году, если сохранится картина изменения тенденций и фактических уровней заболеваемости, выявленная за период 2010-2021 годов. Максимальный и минимальный прогнозируемые уровни заболеваемости составили 0,7 и 0,1 на 100 тыс. населения, соответственно (Рисунок 4.1).

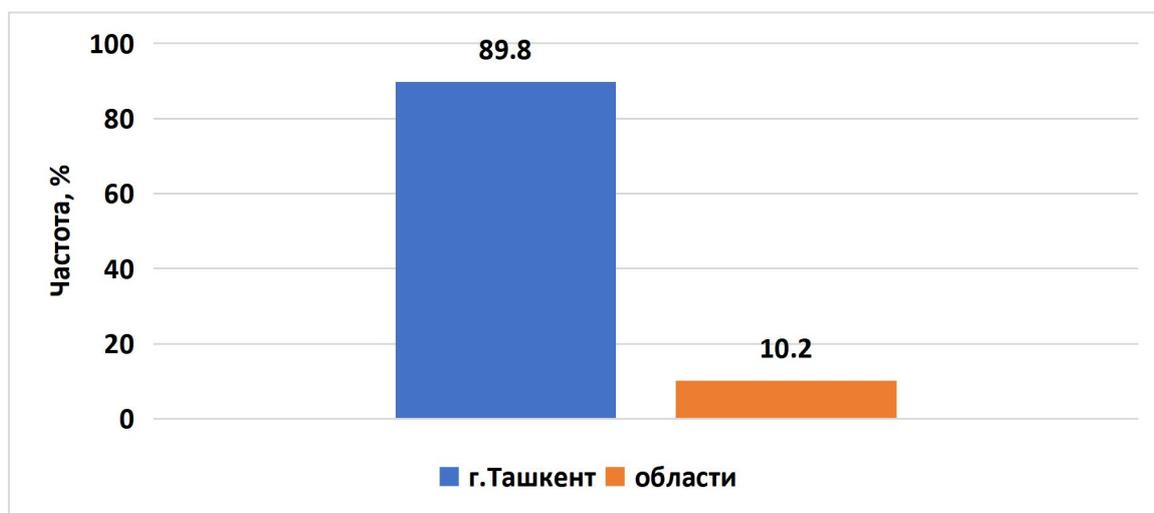


**Рис. 4.1. Многолетняя динамика заболеваемости пневмококковым менингитом в г. Ташкенте за 2010–2021 гг. (n=118)**

Как видно из рис.4.1, заболеваемость пневмококковым менингитом/менингоэнцефалитом носила спорадический характер, однако некоторое увеличение интенсивного показателя наблюдалось в 2010 году, а также в 2017-2019 годах, возможно связанное с улучшением диагностики заболевания по причине внедрения молекулярно-биологических методов исследования. Низкая регистрация случаев в 2020 году (3 больных), по-видимому, связано с пандемией коронавирусной инфекции, когда карантинные меры имели положительное отражение в отношении многих инфекций, особенно передающихся воздушно-капельным путем.

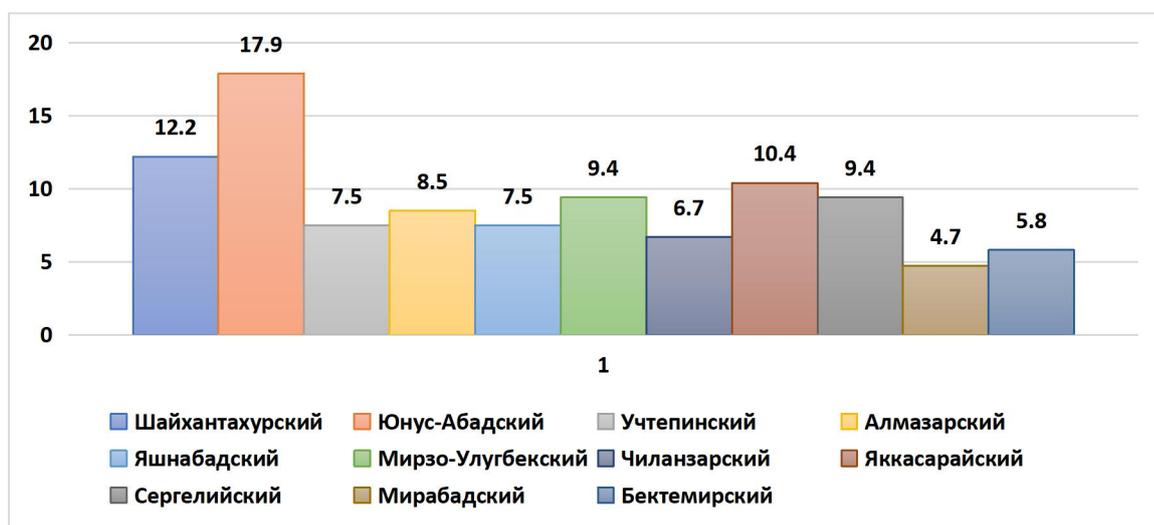
За период 2010-2021 гг. по данным ГКИБ №1 г.Ташкента было зарегистрировано 118 (100%) случаев пневмококкового менингита. Из них

наибольшее количество больных ПМ приходилось на жителей города Ташкента 106 (89,8%) случаев, в остальных 12 (10,2%) случаях больные проживали в Ташкентской и других областях (Рисунок 4.2).



**Рис. 4.2. Распределение больных пневмококковым менингитом по месту проживания (n=118)**

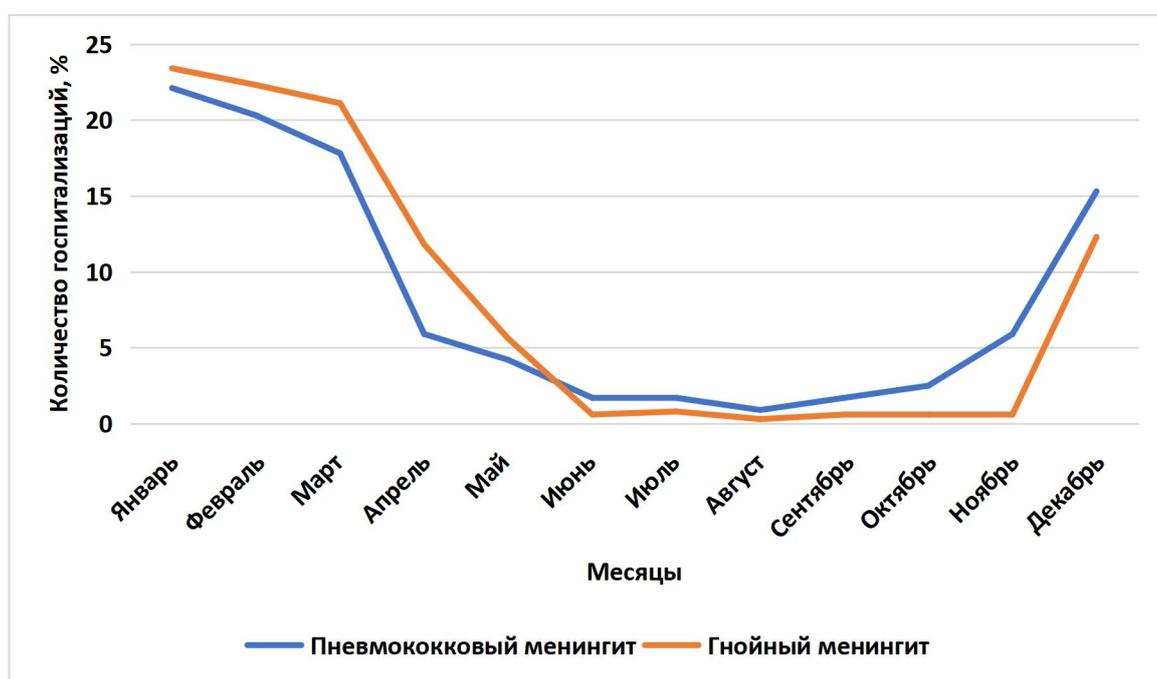
Распределение случаев заболевания ПМ по районам города Ташкента приходилось следующим образом: Шайхантахурский район – 13 (12,2%), Юнус-Абадский район – 19 (17,9%), Учтепинский район – 8 (7,5%), Алмазарский район – 9 (8,5%), Яшнабадский район - 8 (7,5%), Мирзо-Улугбекский район – 10 (9,4%), Чиланзарский район – 7 (6,7%), Яккасарайский район – 11 (10,4%), Сергелийский район – 10 (9,4%), Мирабадский район – 5 (4,7%) и Бектемирский район- 6 (5,8%) случаев, остальные 12 (10,2%) больных - госпитализированные в городе Ташкенте из Ташкентской и других областей (Рисунок 4.3).



### Рис.4.3 Распределение случаев заболевания ПМ по районам города Ташкента (n=106)

Годовая динамика заболеваемости пневмококковым менингитом, т.е. изучение распространения ПМ у взрослых в течение года в зависимости от сезона показало, что эпидемические подъемы отмечались в определенные месяцы (Рис. 4.4). Анализ сезонной динамики заболеваемости показал увеличение числа госпитализаций в декабре с последующим пиком в январе и феврале, после чего наблюдается снижение в марте. В период с мая по август количество госпитализированных пациентов остается минимальным. С ноября фиксируется постепенное увеличение числа случаев заболевания.

Полученные данные по сезонным колебаниям не имеют значительных отличий от общей динамики бактериальных менингитов. Рост заболеваемости пневмококковым менингитом в зимние месяцы коррелирует с сезонным подъемом острых респираторных вирусных инфекций.



**Рис. 4.4 Сравнительный анализ годовой динамики госпитализированных случаев гнойными менингитами/менингоэнцефалитами и пневмококковым менингитом/менингоэнцефалитом (2010-2021 гг)**

Для выявления наиболее уязвимой возрастной группы по ПМ, нами

проведен сравнительный анализ показателя возраста в группе обследованных больных с гнойными менингитами и пневмококковым менингитом (Табл. 4.1).

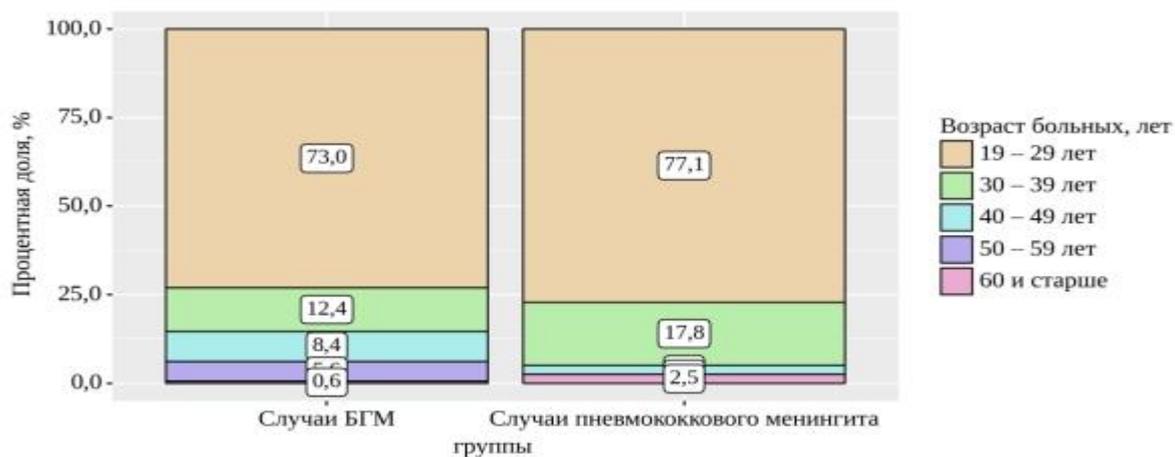
**Таблица 4.1**

**Результаты анализа возрастной структуры обследованных больных с гнойным менингитом по сравнению с пневмококковым менингитом/менингоэнцефалитом**

Показатель	Категории	Группы		p
		Случаи БГМ (n=178)	Случаи пневмококкового менингита (n=118)	
Возраст больных, лет	19 – 29 лет	130 (73,0%)	91 (77,2%)	0,006*
	30 – 39 лет	22 (12,4%)	21 (17,8%)	
	40 – 49 лет	15 (8,4%)	3 (2,5%)	
	50 – 59 лет	10 (5,6%)	0 (0,0)	
	60 и старше	1 (0,6%)	3 (2,5%)	

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

При анализе возрастной структуры больных пневмококковым менингитом следует отметить, что заболевание достоверно чаще встречается у лиц 19-29 лет (91/77,2%), и несколько реже в возрастной группе 30-39 лет (21/17,8%); и единичные случаи в возрастных группах 40-49 лет (3/2,5%) и старше 60 лет (3/2,5%) (Рис.4.5). В соответствии с представленной таблицей при оценке возраста больных в зависимости от группы, нами были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,006$ ).



**Рис. 4.5 Результаты анализа возрастной структуры обследованных больных с гнойным менингитом по сравнению с пневмококковым менингитом/менингоэнцефалитом**

Возможно, это связано с более активным образом жизни данных возрастных групп, а также с наличием сопутствующих гнойно-септических хронических заболеваний различных отделов органов дыхания. Высокая частота встречаемости пневмококкового менингита/менингоэнцефалита в молодом возрасте придает заболеванию социальную значимость.

По данным различных источников отмечено, что пневмококковый менингит чаще встречается у мужчин, однако в ходе нашего исследования достоверной разницы между полами больных пневмококковым менингитом не выявлено (мужчины - 60/50,8%, женщины - 58)/49,2 %).

Таким образом, ретроспективный анализ данных заболеваемости гнойными менингитами/менингоэнцефалитами показал, что *S.pneumoniae* остаётся одним из значимых этиологических агентов наряду с другими патогенами. Спорадические подъемы ПМ отмечаются каждые 5-6 лет, сезонность совпадает с сезонным подъемом острых респираторных инфекций, когда повышается риск перехода назофарингеального носительства *S.pneumoniae* в инвазивные формы пневмококковых заболеваний, в том числе и пневмококковых менингитов/менингоэнцефалитов. В связи с этим, вопросы профилактики пневмококковых инфекций должны решаться в межэпидемический период, с учетом сезонного подъема острых респираторных вирусных инфекций.

## **Эпидемиологически значимые факторы риска развития пневмококкового менингита/менингоэнцефалита**

С целью выявления целевых групп населения часто подвергающихся ПМ и совокупности эпидемиологически значимых факторов риска, которые способствуют развитию болезни, были проанализированы значимость медико-социальных факторов в развитии пневмококкового менингита/менингоэнцефалита. При этом, анализировались медицинские факторы, путем анализа анамнестических данных по наличию коморбидных состояний (сопутствующие хронические заболевания, иммунодефицитные состояния и др.), а также некоторые социальные факторы, как профессия, жилищно-бытовые условия, семейное положение, курение, употребление спиртных напитков, которые могли быть риском для развития инвазивной формы пневмококковой инфекции.

Согласно литературным данным, развитию пневмококкового менингита могут предшествовать черепно-мозговые травмы, а также инфекционные поражения ЛОР-органов и верхних дыхательных путей [26, с. 12-14].

У обследованных пациентов особое внимание было уделено наличию хронических заболеваний верхних дыхательных путей. Таким образом, анализ медицинских факторов среди данной группы больных позволил установить следующее: в анамнезе больных с подтвержденным диагнозом пневмококкового менингита/менингоэнцефалита, отмечали хронические инфекции ЛОР-органов – хронический отит в 29/24,6% случаев, хронические синуситы в 32/27,1%, хронический тонзиллит – 10/8,4% ( $p < 0,001$ ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в 6/5,1% случаев. У 56/47,4% больных из анамнеза выявлялись частые острые респираторные вирусные инфекции. 2/1,7% больных имели ВИЧ-инфекцию, онкологическое заболевание у 2/1,7% больных, предшествующая трансплантация почек у 1/0,8% больного. А также в 13/11% случаях у больных выявлены сердечно-

сосудистые заболевания, в 6/5,1% случаях ХОБЛ, в 7/5,9% случаях болезни почек, в 4/3,4% случаях сахарный диабет, в 3/2,5% случаях ревматоидный полиартрит (табл.4.3).

**Таблица 4.3**

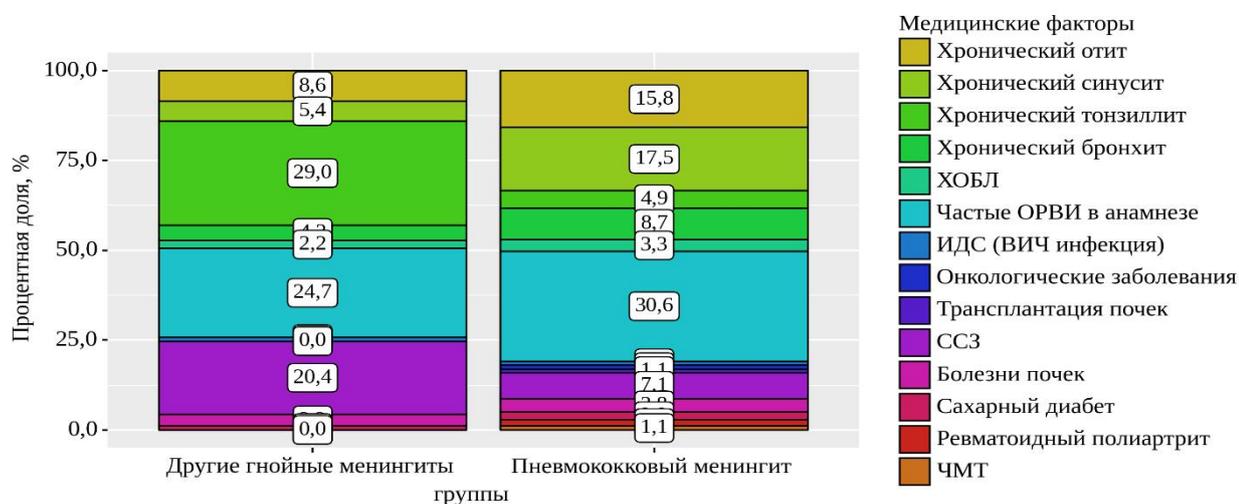
**Результаты сравнительного анализа эпидемиологически значимых медицинских факторов риска пневмококкового менингита/менингоэнцефалита с другими гнойными менингитами**

Медицинские факторы	Группы исследования (наблюдения)				P
	Пневмококковый менингит (n=118)		Другие гнойные менингиты (n=178)		
	Абс.число	%	Абс.число	%	
Хронический отит	29	24,6	8	4,5	0,095
Хронический синусит	32	27,1	5	2,8	0,005*
Хронический тонзиллит	9	7,6	27	15,2	< 0,001*
Хронический бронхит	16	13,6	4	2,2	0,178
ХОБЛ	6	5,1	2	1,1	0,721
Частые ОРВИ в анамнезе	56	47,4	23	12,9	0,308
ИДС (ВИЧ инфекция)	2	1,7	1	0,6	1,000
Онкологические заболевания	2	1,7	0	0	0,552
Трансплантация почек	2	1,7	0	0	0,552
ССЗ	13	11	19	10,7	0,001*
Болезни почек	7	5,9	3	1,7	1,000
Сахарный диабет	4	3,4	1	0,6	0,666
Ревматоидный полиартрит	3	2,5	0	0	0,553
ЧМТ	2	1,7	0	0	0,552

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

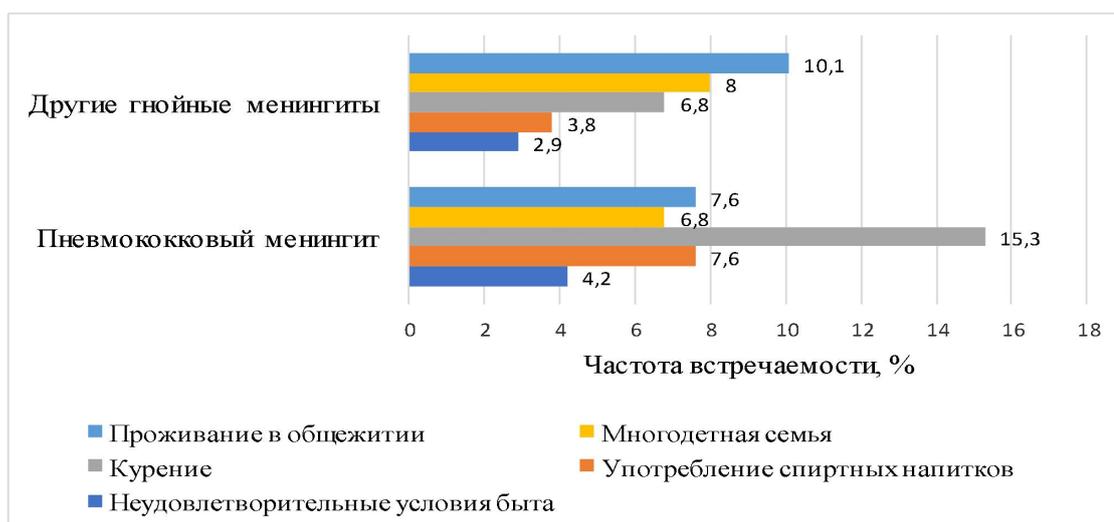
В 2/1,7% случаев у больных отмечались последствия черепно-мозговых травм, выясненных из анамнеза (рис. 4.6).

Согласно полученным данным при сравнении медицинских факторов в зависимости от группы, были установлены существенные различия ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 4.6 Результаты сравнительного анализа эпидемиологически значимых медицинских факторов риска пневмококкового менингита/менингоэнцефалита с другими гнойными менингитами**

Из рассмотренных нами эпидемиологически значимых медико-социальных факторов риска развития ПМ наиболее значимыми социальными факторами являлись курение (18/15,3%), проживание в общежитие (9/7,6%), и употребление спиртных напитков (9/7,6%), скученные условия проживания (8/6,8%) (многодетная семья, проживание в однокомнатной квартире, с внуками), неблагоприятные жилищно-бытовые условия (5/4,2%), которые были связаны с проживанием в условиях, не соответствующих санитарным нормам, которые также могли быть фактором риска для развития пневмококкового менингита (рис. 4.7).



**Рис. 4.7 Сравнительный анализ социальных факторов риска выявленных у обследованных больных**

Распределение больных по профессиональным группам показало, что наиболее уязвимыми являются профессиональные группы работников сферы обслуживания (таксисты/водители, швея, воспитатель детского сада) – 32,6%, что возможно связано с работой в скученных помещениях. На втором месте находились рабочие и служащие (строители, продавцы, слесари), работающие в условиях высокой запыленности.

До настоящего времени не представлялось возможным изучение показателей заболеваемости, смертности и летальности от ПМ у взрослого населения по нашей республике. По приведенным выше данным удельный вес *S.pneumoniae* в развитии гнойного менингита остается весомым на протяжении более чем 10 лет.

Таким образом, результаты анализа структуры заболеваемости и медико-социальных факторов риска у обследованных больных пневмококковым менингитом/менингоэнцефалитом показали значимость возрастного аспекта: молодой возраст 19-29 лет (91/77,2%); наличие иммунодефицитного состояния, связанного с сопутствующим хроническим заболеванием (ХОБЛ, хронические заболевания ЛОР – органов, ССЗ, болезни почек, сахарный диабет).

Диагностика бактериального менингита требует комплексного подхода, включающего не только микроскопические и бактериологические исследования, но и ПЦР-идентификацию возбудителей в цереброспинальной жидкости.

С учетом этого возникает необходимость рассмотрения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение инвазивных форм пневмококковой инфекции, в том числе пневмококкового менингита/менингоэнцефалита. Важным аспектом является разработка рекомендаций по специфической профилактике для групп риска среди лиц старше 19 лет, а также выбор пневмококковой вакцины, включающей серотипы *S. pneumoniae*, наиболее часто выявляемые у пациентов с пневмококковым менингитом.

Использование современных методов идентификации возбудителей способствует значительному повышению точности лабораторной диагностики подтвержденных случаев гнойного менингита, вызванного *S. pneumoniae*. Учитывая значительную долю пневмококковых менингитов в структуре бактериальных поражений центральной нервной системы, их распространенность среди трудоспособного населения, высокий риск осложнений и летального исхода, необходимо совершенствование эпидемиологического надзора за данной патологией. Это включает внесение данных о заболевании в официальную статистику, проведение микробиологического мониторинга и разработку системы эффективной профилактики.

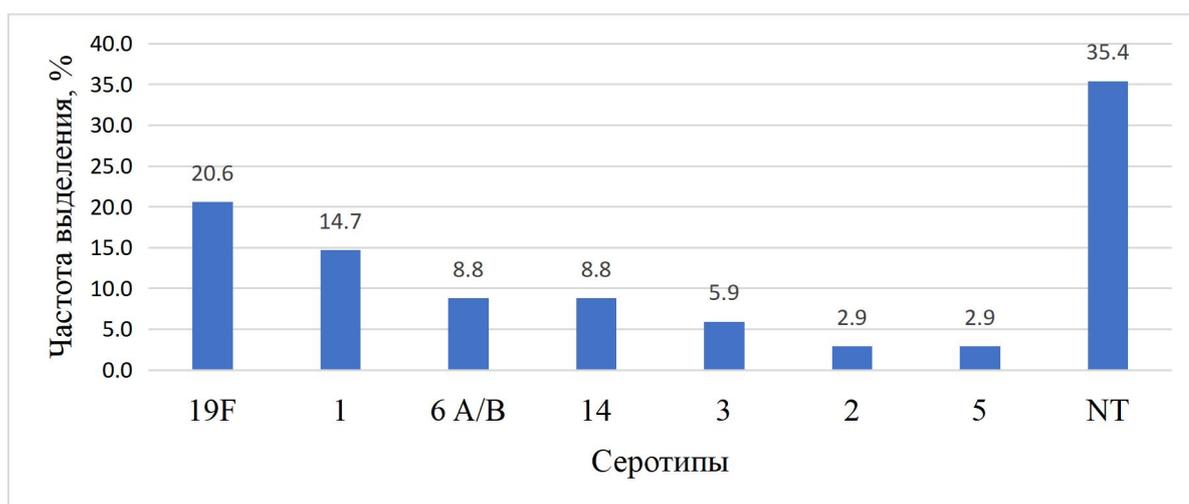
### **Серотиповая характеристика штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных с менингитом/менингоэнцефалитом**

В настоящее время научное и практическое значение имеет серотипирование клинических и назофарингеальных штаммов *S.pneumoniae*, которые различаются в зависимости от ареала распространения и

географического региона. Мониторинг данных о серотиповом пейзаже *S.pneumoniae*, изолированных из ликвора, крови, назофарингеальной слизи имеет важную практическую значимость для разработки рекомендаций по подбору вакцин для определенного региона.

В связи с этим, проведено серотипирование 34-х штаммов *S.pneumoniae*, выделенных из ликвора больных с пневмококковым менингитом/менингоэнцефалитом, а также 94 образцов носоглоточной слизи от больных ХОБЛ.

Так, при серотипировании культур *S.pneumoniae*, выделенных из ликвора выявлено, что наиболее чаще встречались серотипы пневмококка 19F (20,6%) и серотип 1 (14,7%). С меньшей частотой выделялись серотипы 6 (6A/B) (8,8%) и 14 серотип (8,8%). В двух случаях выделялся 3 серотип (5,9%). Серотипы 2 и 5 выявлялись лишь в одном случае и составляли по 2,9% от общего количества выделенных штаммов. Серотипы были определены в 22 (64,7%) случаях, нетипируемые штаммы были определены в 12 (35,4%) случаев (рис. 4.8).



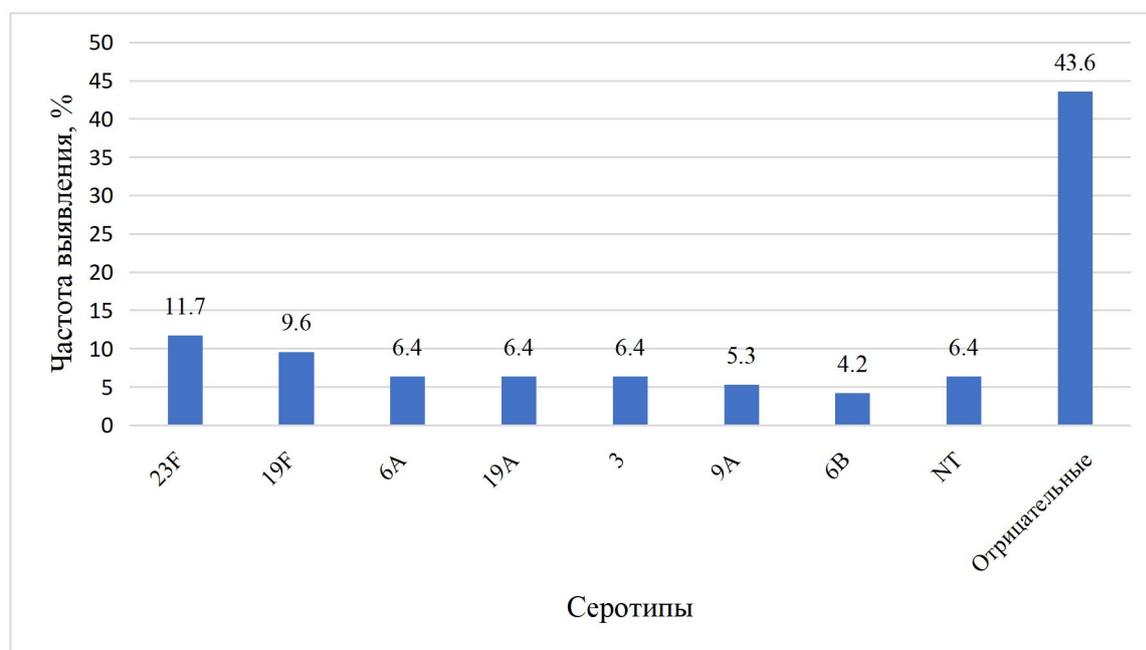
**Рис. 4.8 Серотиповой пейзаж штаммов *S.pneumoniae*, выделенных из ликвора (n=34)**

Как видно из рисунка 4.8, среди выявленных серотипов наибольшая доля пришлась на 19F и серотип 1 (14,7%), а серотипы 6A/B и 14 составили по 8,8%, серотип 3 выявлялся в 5,9%, а серотипы 2 и 5 составили 2,9% случаев. По данным литературы, серотип 19F входит в группу с низким инвазивным потенциалом, однако серотип 14 относится к группе с высоким

инвазивным потенциалом. Таким образом, в большинстве случаев менингит/менингоэнцефалит был вызван серотипами *S.pneumoniae*, входящих в состав вакцин. Так, серотип 19F по данным исследований, относится к серотипам с высоким риском летальных исходов, а также выделяется в литературе как серотип, несущий гены устойчивости к антибактериальным препаратам. 5 серотип чаще является причиной инвазивных пневмококковых заболеваний (менингиты, сепсис).

ПЦР- серотипирование образцов носоглоточной слизи 94 больных с ХОБЛ позволило выявить серотипы в 53-х (56,4%) образцах. В остальных 41 (43,6%) случаях – результат был отрицательным.

На рисунке 4.9, представлены результаты серотипирования.



**Рис. 4.9 Результаты ПЦР-серотипирования н/г слизи, взятых от больных ХОБЛ (n=94)**

Анализ серотипового состава *S. pneumoniae* в образцах носоглоточной слизи показал, что наиболее распространенными серотипами являлись 23F (11,7%) и 19F (9,6%). Серотип 6A выявлялся в 6,4% случаев, а серотипы 19A и 3 выявлялись с одинаковой частотой – 6,4%. Серотип 9A выявлялся в 5,3%, а 6B серотип лишь в 4,2% исследованных образцов. Согласно данным исследований, серотипы 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F, чаще обладают устойчивостью к антимикробным препаратам.

Мониторинг циркулирующих серотипов является важным средством для разработки эффективных мероприятий и для выбора вакцин, содержащих в составе наибольшее количество антигенов пневмококков. Нужно отметить, что при сопоставлении выявленных в нашем исследовании серотипов с серотипами, включенными в состав пневмококковых вакцин, для клинических штаммов составило: ПКВ-10 – 55,8%, ПКВ-20 – 61,7%, ППВ23 – 64,6%. Тогда как перекрытие серотипов вакцин выделенными из образцов носоглоточной слизи составил для ПКВ-10 – 25,5%, ПКВ-20 – 44,7%, ППВ23 – 38,3% (табл.4.4, 4.5).

**Таблица 4.4**

**Сопоставление серотипов *S.pneumoniae*, выделенных из ликвора с серотипами, включенными в состав вакцин**

ПКВ-10	% серотипов из ликвора (n=34)	ПКВ-20	% серотипов из ликвора (n=34)	ППВ-23	% серотипов из ликвора (n=34)
1 серотип	14,7	1 серотип	14,7	1 серотип	14,7
4 серотип	0	3 серотип	5,9	2 серотип	2,9
5 серотип	2,9	4 серотип	0	3 серотип	5,9
6В серотип	8,8	5 серотип	2,9	4 серотип	0
7F серотип	0	6А серотип	0	5 серотип	2,9
9V серотип	0	6В серотип	8,8	6В серотип	8,8
14 серотип	8,8	7F серотип	0	7F серотип	0
18С серотип	0	8 серотип	0	8 серотип	0
19F серотип	20,6	10А серотип	0	9N серотип	0
23F серотип	0	11А серотип	0	9V серотип	0
		12F серотип	0	10А серотип	0
		15В серотип	0	11А серотип	0
		9V серотип	0	12F серотип	0
		14 серотип	8,8	14 серотип	8,8
		18С серотип	0	15В серотип	0
		19А серотип	0	17F серотип	0
		19F серотип	20,6	18С серотип	0
		22F серотип	0	19А серотип	0

		23F серотип	0	19F серотип	20,6
		33F серотип	0	20 серотип	0
				22F серотип	0
				23F серотип	0
				33F серотип	0
Всего	55,8		61,7		64,6

Серотипы, входящие в состав ПКВ-10 перекрывают полученные серотипы из клинических штаммов на 55,8%. Тогда как вакцинные серотипы ПКВ-20 обеспечивают покрытие на 61,7%. Еще большее покрытие наблюдается при сравнении с 23-х валентной полисахаридной вакциной – 64,6%. Тогда как в назофарингеальных образцах данные показатели составили 25,5%, 44,7% и 38,3% соответственно.

**Таблица 4.5**

**Сопоставление серотипов *S.pneumoniae*, выделенных из носоглоточной слизи с серотипами, включенными в состав вакцин**

ПКВ-10	% серотипов из н/г слизи (n=34)	ПКВ-20	% серотипов из н/г слизи	ППВ-23	% серотипов из н/г слизи (n=34)
1 серотип	0	1 серотип	0	1 серотип	0
4 серотип	0	3 серотип	6,4	2 серотип	0
5 серотип	0	4 серотип	0	3 серотип	6,4
6В серотип	4,2	5 серотип	0	4 серотип	0
7F серотип	0	6А серотип	6,4	5 серотип	0
9V серотип	0	6В серотип	4,2	6В серотип	4,2
14 серотип	0	7F серотип	0	7F серотип	0
18С серотип	0	8 серотип	0	8 серотип	0
19F серотип	9,6	10А серотип	0	9N серотип	0
23F серотип	11,7	11А серотип	0	9V серотип	0
		12F серотип	0	10А серотип	0
		15В серотип	0	11А серотип	0
		9V серотип	0	12F серотип	0

		14 серотип	0	14 серотип	0
		18С серотип	0	15В серотип	0
		19А серотип	6,4	17F серотип	0
		19F серотип	9,6	18С серотип	0
		22F серотип	0	19А серотип	6,4
		23F серотип	11,7	19F серотип	9,6
		33F серотип	0	20 серотип	0
				22F серотип	0
				23F серотип	11,7
				33F серотип	0
Всего	25,5		44,7		38,3

Кроме этого, нужно отметить, что выявлены серотипы, которые не включены в состав вакцин. При этом, следует думать о том, что снижение выявления вакцинных серотипов означает постепенное вытеснение из циркуляции серотипов пневмококков включенных в состав вакцин.

По данным Муравьева и соавторов (2017), изучавших серотипы *S.pneumoniae* у взрослых, среди выделенных серотипов доминируют серотипы 19F, 6A/B, 3, 23F, 11A/D, 23A, основными свойствами которых авторы отмечают выраженную плотность колонизации слизистой оболочки, высокими способностями мутаций. А по данным Kolsek-Sustersic M. с совт. в Словении самым распространенным серотипом оказались серотипы 6A, 35F, 18С, 3, 6В, 9N, в Греции преобладали 6В, 19F, 23F, 14 и 18С, в США – 6В, 14, 19F, 23F.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что среди клинических штаммов *S. pneumoniae* наиболее распространенными серотипами являются 19F (20,6%) и серогруппа 1 – 14,7%. С меньшей частотой определялись 6A/B и 14 серотипы – 8,8%. Серотип 3 выявлялся в 5,9%. Остальные выделенные серотипы 2 и 5 определялись в 2,9% случаев (Табл.3.10). Доминирующими же серотипами, выделенными из образцов носоглоточной слизи, наиболее часто являлись серотипы пневмококка 23F

(11,7%) и 19F (9,6%). Серотип 6A выявлялся в 6,4% случаев, а серотипы 19A и 3 выявлялись с одинаковой частотой – 6,4%. Серотип 9A выявлялся в 5,3%, а 6B серотип лишь в 4,2% исследованных образцов.

Результаты исследования позволяют сделать вывод о целесообразности использования вакцин против пневмококковой инфекции у взрослых, при этом необходимо учитывать группы высокого риска, к которым относятся, лица имеющие хронические обструктивные болезни легких, хронические заболевания ЛОР-органов. Вакцинация ПКВ групп риска приведет к значительному снижению заболеваемости инвазивными и неинвазивными пневмококковыми инфекциями среди взрослых, сократит частоту обострений хронических заболеваний дыхательных путей, уменьшит число госпитализаций. Полученные данные показали присутствие выявленных серотипов в пневмококковых конъюгированных вакцинах – ПКВ-10, ПКВ-20, ППВ-23 в среднем до 60,7% из клинических и до 36,2% из назофарингеальных образцов. В связи с этим, для мониторинга циркуляции серотипов необходимо постоянно проводить исследования, что является важным для оценки эффективности проводимой вакцинации.

## ГЛАВА V. ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПНЕВМОКОККОВЫХ ВАКЦИН У ВЗРОСЛЫХ

В настоящее время все шире обсуждаются вопросы о затратах на лечение ХОБЛ, которое в основном связано с обострениями заболевания. При этом, самыми частыми причинами обострений ХОБЛ считаются бактериальные, вирусные инфекции. Исследования показывают, что среди возбудителей при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. [Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., 2020]. В связи с этим, особую актуальность приобретают вопросы изучения этиологической роли патогенов в развитие обострений, подходы к лечению, а также различные меры профилактики тяжелых обострений ХОБЛ, в частности вакцинопрофилактика.

### **Роль *S.pneumoniae* при обострении хронической обструктивной болезни легких**

Согласно данным Комитета по санитарно-эпидемиологическому благополучию и охране здоровья населения за 2017–2021 годы, заболевания органов дыхания занимают ведущие позиции в общей структуре заболеваемости.

Литературные источники указывают, что *S. pneumoniae* является основным бактериальным возбудителем бронхолегочных заболеваний, а также способствует обострению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [33, с. 10–15]. Кроме того, имеется связь между частотой обострений ХОБЛ и наличием данного микроорганизма [33, с. 16–20].

С целью оценки роли *S. pneumoniae* в развитии обострений ХОБЛ был проведен анализ бактериологических исследований мокроты, плевральной жидкости и назофарингеальной слизи у 94 пациентов с данной патологией.

Дополнительно изучены возрастные характеристики больных (табл. 5.1), анамнестические данные, профессиональная занятость и наличие коморбидных состояний.

**Таблица 5.1**

**Возрастной анализ обследованных больных с ХОБЛ**

Возраст	абс.число	%
19 – 29 лет	-	-
30 – 39 лет	2	2,1
40 – 49 лет	3	3,2
50 – 59 лет	16	17,1
60 и старше	73	77,6
Всего	94	100%

Анализ данных свидетельствует о том, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) чаще диагностируется у пациентов старше 60 лет, составляя 77,6% случаев. Напротив, наиболее низкая частота заболевания наблюдается среди молодых пациентов.

Госпитализация больных с ХОБЛ выявила статистически значимое преобладание среди мужчин (62,8%) по сравнению с женщинами (37,2%).

Результаты бактериологических исследований мокроты у пациентов с ХОБЛ (табл. 5.2) демонстрируют широкий спектр возбудителей. *S. pneumoniae* был идентифицирован у 27 (28,7%) больных. В 5 (5,3%) случаях *S. pneumoniae* выделен в ассоциации с *Staphylococcus aureus* и *Candida spp.*

**Таблица 5.2**

**Результаты бактериологического исследования мокроты больных ХОБЛ (n= 94)**

Микроорганизмы	абс.	%
<i>S.pneumoniae</i>	27	28,7
<i>Kl.pneumoniae</i>	10	10,6
<i>S.intermedius</i>	5	5,3
<i>St.aureus</i>	18	19,2

<i>S.epidermidis</i>	5	5,3
<i>S.pneumoniae</i> + <i>Staph.aureus</i>	2	2,1
<i>S.pneumoniae</i> + <i>Candida spp.</i>	3	3,2
Не выделено	24	25,6
Всего	94	100

Таким образом, *S.pneumoniae* выделен из 32/34,1% образцов мокроты, взятых от больных ХОБЛ, в остальных случаях выделены другие микроорганизмы.

Анализ фоновых заболеваний у обследованных больных, из мокроты которых выделен *S.pneumoniae* показал, что больные имели одно или несколько сопутствующих заболеваний, что совпадало с данными литературы, в которых указывается, что у лиц, имеющих хронические заболевания, частота развития пневмококковых заболеваний в несколько раз превышает по сравнению с лицами, не имеющими хронические заболевания [33, с. 20-25; 34, с. 4-7]. В табл. 5.3 показаны хронические сопутствующие заболевания, выявленные при анализе анамнестических данных обследованных больных. Так, чаще всего регистрировалась гипертоническая болезнь, которая выявлена в 68/65,6% случаях, ИБС (15/46,8), анемия (10/31,2%), заболевания ЖКТ (11/34,3%), сахарный диабет (7/21,8%), заболевания печени (5/15,6%).

**Таблица 5.3**

**Частота встречаемости различных сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ, из мокроты которых выделен *S.pneumoniae* (n=32)**

Сопутствующие заболевания	абс.	%
Гипертоническая болезнь	21	65,6
ИБС	15	46,8
Анемия	10	31,2
Заболевания ЖКТ	11	34,3
Сахарный диабет 2 типа	7	21,8
Заболевания печени	5	15,6

Таким образом, по полученным данным, у больных с хроническими заболеваниями дыхательных путей, назофарингеальное носительство

*S.pneumoniae* является характерным, возможно в период сезонного подъема острых респираторных вирусных инфекций повышается риск заболевания пневмококковыми заболеваниями в данной группе лиц, что в свою очередь требует принятия мер по специфической профилактике бактериальных осложнений.

Клиническая картина обострений ХОБЛ у обследованных больных характеризовалась развитием рентгенологически подтвержденной очаговой пневмонией (13/40,6%), правосторонней верхнедолевой пневмонией (9/28,1%), обструктивным бронхитом (8/25%), левосторонней пневмонией (2/6,2%). Больные (28/87,5%) поступали в стационар с проявлениями дыхательной недостаточности, одышкой, кашлем с выделением слизисто-гнойной мокроты. У 26/81,2 при поступлении отмечалась субфебрильная температура в пределах 37 – 37,5°C. В одном случае (3,1%) у больного обострение ХОБЛ сопровождалось плевритом, при котором из плевральной жидкости был выделен *S.pneumoniae*.

Результаты проведенного анализа подтверждают роль *S.pneumoniae* при обострении ХОБЛ у взрослых, а также позволяют отнести больных ХОБЛ к группе риска по различным формам пневмококковых заболеваний у взрослых.

### **Оценка влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на частоту госпитализаций у лиц с хронической обструктивной болезнью легких**

Для оценки эффективности применения вакцинопрофилактики в группе больных с хроническими заболеваниями органов дыхания в исследование включены 30 больных старше 55 лет, которые были вакцинированы ПКВ-13 и ППВ-23. Анализ проводился в сравнении с группой больных не вакцинированных (n=27) против пневмококковой инфекции в отношении числа обострений ХОБЛ, обе группы были

идентичны по полу, по возрасту.

Результаты исследования показали, что в реальной практике средний возраст начала вакцинации составил  $64,6 \pm 0,7$  лет.

Для оценки эффективности вакцинации основными критериями явились частота обострений с госпитализациями 4 раза в год (Табл. 5.4). Был выполнен анализ динамики частоты госпитализации в зависимости от группы наблюдения (вакцинированные или невакцинированные). По оценке результатов частота возникновения обострений с госпитализациями до 4 раз в год составила 25/83,3% в группе вакцинированных до вакцинации, тогда как через год после вакцинации наблюдался лишь у 6/20% больных в группе привитых. В группе невакцинированных больных частота обострений до 4 раз в год наблюдалась у 88,9% больных и достоверно не изменилась за 1 год наблюдения – 85,2%.

**Таблица 5.4**

**Сравнительный анализ частоты обострений ХОБЛ в группах наблюдения**

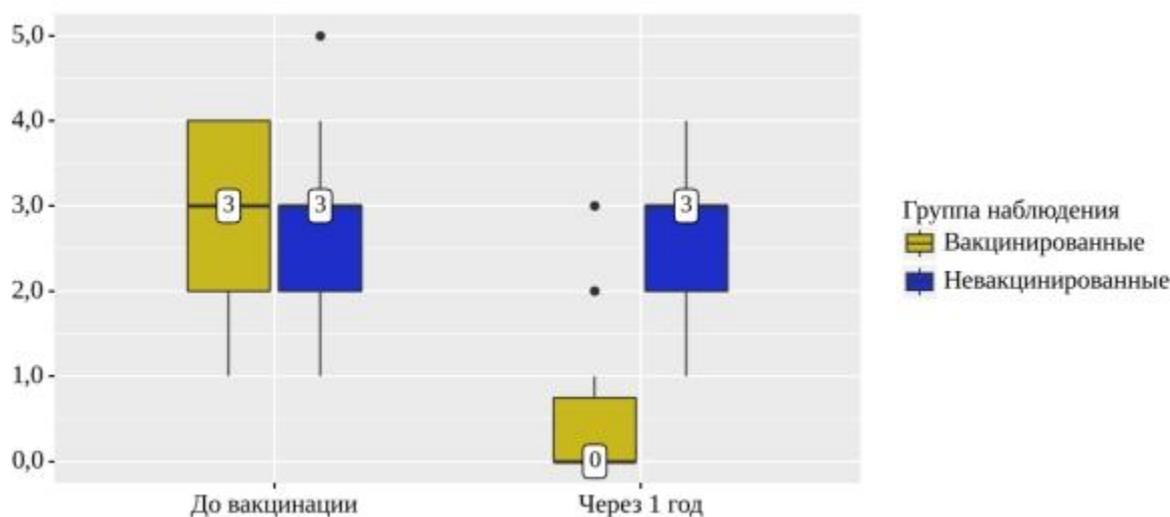
Группа наблюдения	Этапы наблюдения				Р
	До вакцинации		Через 1 год		
	Частота обострений с госпитализациями (до 4 раз в год)		Частота обострений с госпитализациями (до 4 раз в год)		
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
Вакцинированные	3 (n=30)	2 – 4	0 (n=30)	0 – 1	<0,001*
Невакцинированные	3 (n=27)	2 – 3	3 (n=27)	2 – 3	0,697
Р	0,415		< 0,001*		–

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

В соответствии с представленной таблицей на этапе показателя «До вакцинации. Частота обострений с госпитализациями (до 4 раз в год)» нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 0,415$ ). При

сравнении показателя на этапе показателя «Через 1 год. Частота обострений с госпитализациями (до 4 раз в год)» были установлены существенные различия ( $p < 0,001$ ).

В ходе анализа в группе вакцинированные отмечались статистически значимые изменения ( $p < 0,001$ ). Анализ показал, что в группе невакцинированные нам не удалось установить статистически значимых изменений ( $p = 0,697$ ) (рис.5.4).



**Рис. 5.1. Анализ динамики частоты госпитализаций в группах наблюдения**

Кроме этого, для определения потенциальной эффективности вакцинопрофилактики был определен индекс эффективности (ИЭ), который выражается в размах. Этот показатель аналогичен показателю «относительный риск (RR)» Данный показатель был высчитан в отношении обострений хронических заболеваний органов дыхания и составил 4,26 раз, что свидетельствовало о профилактической эффективности данного мероприятия (рис. 5.1).

Подсчеты показывают, что, к примеру, больные с ХОБЛ в течение года получают стационарное лечение по поводу обострений болезни в среднем 3,5 раза, что составляет в среднем 2 500000 сум на одного больного (за одно

обострение), что составит 8 500 000 сум в год. Так, при вакцинации 100 больных с ХОБЛ пневмококковой вакциной ПКВ13 однократно, стоимость которой составляет 3900 сум за 1 дозу (390 000 сум на 100 больных ХОБЛ) и ежегодная вакцинация против пневмококковой инфекции, позволит сократить число обострений, госпитализаций и назначения антибактериальных препаратов в 2,5 раза в течение 5 лет. Анализ экономической эффективности вакцинации показал, что в среднем у одного пациента фиксируется 17,5 обострений в течение 5 лет, что приводит к затратам в размере 148 000 000 сум. После проведения вакцинации частота обострений снижается до 7 случаев за 5 лет, что эквивалентно 1,4 обострениям в год. Это сокращает ежегодные расходы на лечение с 8 500 000 сум до 3 500 000 сум, что позволяет сэкономить 5 000 000 сум на одного пациента. При пересчете на 100 пациентов годовая экономия составляет 500 000 000 сум.

При этом, потратив 390 000 сумов на вакцинацию 100 больных с ХОБЛ, мы можем сократить затраты на лечение антибиотиками, госпитализацию больных и сэкономить 500 млн сумов в год.

Данный подсчет свидетельствуют о высокой эпидемиологической и клинической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции взрослых больных, страдающих ХОБЛ.

Применение ПКВ13 позволит статистически значимо сократить число обострений и соответственно госпитализаций, что позволит экономить в каждый последующий год после вакцинации.

Результаты данного исследования свидетельствуют об эпидемиологической и клинической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции взрослых больных, страдающих ХОБЛ. Вакцина снижает заболеваемость, число обострений и госпитализаций, а также смертность в группе вакцинированных и является экономически выгодным методом профилактики различных форм пневмококковой инфекции в группах риска у взрослых.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пневмококковые заболевания остаются столь же актуальными среди взрослого населения, как и в педиатрии. Это связано с высокой распространенностью данного возбудителя, повышенным риском летального исхода в тяжелых случаях и растущей устойчивостью *S.pneumoniae* к антимикробным препаратам. Помимо высокой заболеваемости, проблема пневмококковых инфекций обусловлена также сложностью разработки новых высокоэффективных вакцин, обеспечивающих защиту от широкого спектра серотипов *S. pneumoniae*.

В Узбекистане вакцинация детей против пневмококковой инфекции была начата в ноябре 2015 года. В последние годы в ряде стран, после проведения научных исследований по определению частоты встречаемости *S.pneumoniae* у взрослого населения, встает вопрос о вакцинации взрослых. Однако, отсутствие достоверных данных по этим аспектам снижает возможности усовершенствовать профилактические меры в отношении респираторных заболеваний, гнойного менингита у взрослых. Кроме того, важной задачей остается оптимизация эмпирической антибактериальной терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Необоснованное назначение антибиотиков не только снижает эффективность лечения, но и приводит к значительным экономическим потерям.

Целью данного исследования явилось совершенствование подходов к антимикробной терапии и профилактике пневмококковой инфекции у взрослых с учетом клинико-эпидемиологических и серотиповых особенностей *Streptococcus pneumoniae*.

Для достижения цели поставлены следующие задачи исследования:

провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости пневмококковыми менингитами/менингоэнцефалитами (2010-2021 гг) для изучения роли *S.pneumoniae* в этиологической структуре гнойных менингитов/менингоэнцефалитов у взрослых;

изучить клинико-лабораторные особенности гнойных менингитов/менингоэнцефалитов, вызванных *S.pneumoniae* у взрослых;

определить чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от взрослых больных;

Определить спектр циркулирующих серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов, с целью разработки критериев отбора наиболее эффективных пневмококковых вакцин.

изучить частоту назофарингеального носительства *S.pneumoniae* у больных при обострениях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);

оценить влияние вакцинации против пневмококковой инфекции на частоту госпитализаций у больных ХОБЛ.

Ретроспективный анализ данных заболеваемости гнойными менингитами/менингоэнцефалитами показал, что *S.pneumoniae* остаётся одним из значимых этиологических агентов наряду с другими патогенами. Спорадические подъемы ПМ отмечаются каждые 5-6 лет, сезонность совпадает с сезонным подъемом острых респираторных инфекций, когда повышается риск перехода назофарингеального носительства *S.pneumoniae* в инвазивные формы пневмококковых заболеваний, в том числе и пневмококковых менингитов/менингоэнцефалитов. В связи с этим, вопросы профилактики пневмококковых инфекций должны решаться в межэпидемический период, с учетом сезонного подъема острых респираторных вирусных инфекций.

Использование ПЦР-РВ метода с 2015-2020 гг. дополнительно к бактериологическому исследованию, значительно повысилась этиологическая расшифровка гнойных менингитов в эти годы с 6,1% до 26%. В связи с этим, учитывая показатели госпитализаций больных с менингитами, весомое количество этиологически нерасшифрованных случаев менингита, рекомендуется широкое использование ПЦР метода исследования для лабораторной диагностики этиологии менингитов/менингоэнцефалитов.

Анализ выявленных клинико-лабораторных особенностей

пневмококкового менингит/менингоэнцефалита у взрослых показал, что у 100% больных отмечались симптомы лихорадочно-интоксикационного синдрома с проявлениями общемозговых и менингеальных симптомов. Пневмококковый менингит/менингоэнцефалит у обследованных характеризовался у 36,8% больных острым, у 47,4% больных затяжным, у 15,8% рецидивирующим течением, по сравнению с менингококковым менингитом/менингоэнцефалитом, где течение было острым в 100% случаях. Исходы ПМ характеризовались у 100% больных астеническим синдромом, нестабильностью гемодинамики (24,6%), головными болями (21,1%), вестибуло-кохлеарной невропатией (21,1%), ишемическим инсультом (1,8%), снижением зрения (1,8%), которым в последующем требовалась длительная реабилитация.

С учетом вышеизложенных, можно отметить, что пневмококковый менингит/менингоэнцефалит у взрослых характеризуется тяжелым осложненным течением, протекающим с поражением ЦНС и остаточными проявлениями, сохраняющиеся длительное время, что отражается на качестве жизни пациентов после перенесения заболевания. В связи с этим, вопросы эпидемиологического надзора, ранней диагностики, своевременно проводимой этиотропной и патогенетической терапии, а также специфической профилактики пневмококковых менингитов/менингоэнцефалитов как у детей, так у взрослых остаются актуальными.

Результаты исследования чувствительности *S.pneumoniae*, выделенных от больных с гнойным менингитом к антибиотикам показал, что отмечается резистентность к антибиотикам группы макролидов (эритромицин 54% - резистентных штаммов *S.pneumoniae*), пенициллинам (47% резистентных штаммов *S.pneumoniae*). Полученные данные требуют дифференцированного подхода к лечению пневмококковых заболеваний у взрослых, с учетом данных мониторинга чувствительности к штаммам *S.pneumoniae*. При сравнении полученных результатов с данными литературы, выявлено, что в США, Франции, Испании и некоторых Азиатских странах резистентность к

пенициллину достигает 50%, но в некоторых странах как Финляндия, Швеция, Германия регистрируется менее чем 5% случаях [94, с. 13-18; 96, с. 38-39; 99, с. 237-238; 202, с. 557; 204, с. 29-31; 205, с. 9-11]. При этом, избыточное использование антибиотиков, ВИЧ-инфекция, хронические заболевания легких, частые воспалительные заболевания бронхолегочной системы, частые госпитализации являются главными факторами развития резистентности антибиотиков.

Серотиповой пейзаж штаммов *S.pneumoniae*, выделенных из ликвора, показал, что среди выявленных серотипов наибольшая доля пришлась на 19F и серотип 1 (14,7%), а серотипы 6A/B и 14 составили по 8,8%, серотип 3 выявлялся в 5,9%, а серотипы 2 и 5 составили 2,9% случаев. По данным литературы, серотип 19F входит в группу с низким инвазивным потенциалом, однако серотип 14 относится к группе с высоким инвазивным потенциалом.

Результаты ПЦР-серотипирования носоглоточной слизи у пациентов с ХОБЛ показали, что наиболее распространенными серотипами *S.pneumoniae* являлись 23F (11,7%) и 19F (9,6%). Серотип 6A выявлялся в 6,4% случаев, а серотипы 19A и 3 выявлялись с одинаковой частотой – 6,4%. Серотип 9A выявлялся в 5,3%, а 6B серотип лишь в 4,2% исследованных образцов. Согласно данным исследований, серотипы 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F, чаще обладают устойчивостью к антимикробным препаратам.

Мониторинг циркулирующих серотипов является важным средством для разработки эффективных мероприятий и для выбора вакцин, содержащих в составе наибольшее количество антигенов пневмококков. Нужно отметить, что при сопоставлении выявленных в нашем исследовании серотипов с серотипами, включенными в состав пневмококковых вакцин, для клинических штаммов составило: ПКВ-10 – 55,8%, ПКВ-20 – 61,7%, ППВ23 – 64,6%. Тогда как перекрытие серотипов вакцин выделенными из образцов носоглоточной слизи составил для ПКВ-10 – 25,5%, ПКВ-20 – 44,7%, ППВ23

– 38,3%. По данным местных исследователей, основные серотипы штаммов *S.pneumoniae*, вызывающие инвазивные пневмококковые инфекции у детей, включая менингит и внебольничные пневмонии, были выявлены следующим образом: серотип 6A/B (31,3%), серотип 1 (16,9%) и серотип 5 (10,8%) преобладали. Распределение остальных серотипов было следующим: серотип 2 – 4,8%, серотип 3 – 1,2%, серотип 4 – 4,8%, серотип 14 – 6,0%, серотип 19A – 2,4% и серотип 19F – 2,4%.

Результаты исследования показали, что 13-валентная пневмококковая вакцина (ПКВ-13) охватывает 78,3% выделенных штаммов, тогда как 10-валентная вакцина (ПКВ-10) покрывает 62,7% случаев. Кроме того, при сравнении назофарингеальных штаммов *S.pneumoniae* с составом ПКВ-13 было установлено, что вакцина охватывает 87,5% штаммов, тогда как для ПКВ-10 этот показатель составил 62,5%. На основании полученных данных в 2015 году было рекомендовано включение ПКВ-13 в Национальный календарь профилактических прививок Республики Узбекистан.

Для оценки влияния вакцинации на частоту госпитализаций среди пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей было проведено исследование среди больных старше 55 лет. В него вошли 30 пациентов, вакцинированных ПКВ-13 и ППВ-23. Результаты анализировались в сравнении с группой невакцинированных больных. Исследование подтвердило, что у вакцинированных пациентов частота обострений заболевания значительно снизилась.

При этом, показана высокая эпидемиологическая и клиническая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у взрослых больных с ХОБЛ, которое выражалось в снижении заболеваемости, числа обострений и госпитализаций в группе вакцинированных. При подсчете экономической эффективности от вакцинации выявлено, что потратив 390 000 сумов на вакцинацию 100 больных с ХОБЛ, мы можем сократить затраты на лечение антибиотиками, госпитализацию больных и сэкономить 500 млн сумов в год.

Таким образом, данное исследование показывает актуальность пневмококковой инфекции у взрослых и необходимость проведения исследований для выявления роли *S.pneumoniae* при гнойных менингитах и заболеваниях дыхательных путей у взрослых. Однако, по сравнению с вакцинопрофилактикой ПИ проводимой в детском возрасте, у взрослых более эффективным является вакцинопрофилактика в группах риска, к которым относятся лица старше 60 лет, больные ХОБЛ, ССЗ. При этом, согласно данным исследований, вакцина снижает заболеваемость, число обострений и госпитализаций, а также смертность в группе вакцинированных и является экономически выгодным методом профилактики различных форм пневмококковых заболеваний в группах риска у взрослых.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. Пульмонология. 2013;(3):5-19. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-3-5-19>.
2. Алябьева Наталья Михайловна, Блинова Т. А., Пономаренко О. А., Лазарева А. В., Катосова Л. К., Маянский Н. А. Молекулярное типирование *Streptococcus pneumoniae* методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с учетом распространенности серотипов в Российской Федерации // ВСП. 2013. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnoe-tipirovanie-streptococcus-pneumoniae-metodom-multipleksnoy-polimeraznoy-tsepnoy-reaktsii-s-uchetom-rasprostranennosti> (дата обращения: 11.02.2025).
3. Антонов В.Н. Анализ факторов риска и особенностей сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца: автореф. дис. докт. мед. наук – Южно-Уральский государственный медицинский университет 2019. – С. 46
4. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс // Практическая медицина, 2014. – 287 с.
5. Баранов А. А. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – №. 3. – С. 200-211.
6. Белошицкий Г. В., Королева И. С., Королева М. А. Серотиповой пейзаж инвазивных пневмококков выделенных в Российской Федерации от больных пневмококковым менингитом в 2019 г //Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. – 2020. – С. 29-29.
7. Белошицкий, Г. В., И. С. Королева, and М. А. Королева. "Пневмококковые менингиты в Российской Федерации: текущая ситуация." *Инфекционные болезни* 15.S1 (2017): 37-38.
8. Белошицкий Г. В., Королева И. С., Королева М. А. Серотиповой пейзаж пневмококков, выделенных при пневмококковом менингите, в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. №2

(81). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/serotipovoy-peyzazh-pnevkokkov-vydelennyh-pri-pnevkokkovom-meningite-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 11.02.2025).

9. Биличенко Татьяна Николаевна, Чучалин Александр Григорьевич ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ ОТ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ПНЕВМОНИИ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА // Терапевтический архив. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-i-smernost-naseleniya-rossii-ot-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-pnevmonii-i-vaktsinoprofilaktika> (дата обращения: 11.02.2025).

10. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Научные исследования и труды Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» и их роль в повышении качества пульмонологической помощи населению России. *Пульмонология*. 2017;27(2):154-172. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-154-172>

11. Боронина Л. Г., Саматова Е. В., Блинова С. М. Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих лор-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале // КМАХ. 2017. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-antibiotikorezistentnosti-u-haemophilus-influenzae-streptococcus-pneumoniae-moraxella-catarrhalis-vyzyvayuschih-lor> (дата обращения: 11.02.2025).

12. Брико Н. И. Бремя пневмококковых инфекций и направления совершенствования эпидемиологического надзора в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – №. 6. – С. 4-9.

13. Брико Н. И. и др. Проблемы вакцинопрофилактики взрослого населения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17. – №. 2 (99). – С. 4-15.

14. Брико Н. И., Коршунов В. А., Намазова-баранова Л. С., Лобзин Ю. В., Баранов А. А., Костенко Н. А., Федосеев Марина Владиславовна, Кайтукова

Е. В., Вишнёва Е. В., Ткаченко Н. Е., Калюжная Т. А., Шахтактинская Ф. Ч., Броева М. И., Семикина Е. Л., Маянский Н. А. Результаты трехлетней вакцинации детей против пневмококковой инфекции в России // ПФ. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-trehletney-vaktsinatsii-detey-protiv-pnevmonokkovoy-infektsii-v-rossii> (дата обращения: 11.02.2025).

15. Брико Н. И. и др. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. – 2017.– М.: Ремедиум Приволжье – 112 с.

16. Бугайчук О. В., Радциг Е. Ю. Этиология острого среднего гнойного отита у детей дошкольного возраста //Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – №. 1. – С. 38-40.

17. Быстрицкая Е. В., Биличенко Т. Н. Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения Российской Федерации за период 2010–2014 гг //Пульмонология. – 2017. – Т. 27. – №. 2. – С. 173-178.

18. Таджиева Н. У. Клинико-лабораторная характеристика гнойного менингита/менингоэнцефалита, вызванного *S. pneumoniae* у взрослых. – 2023.

19. Голикова Т. А. Приказ № 5/н от 31 января 2011 г. «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» // ПФ. 2011. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prikaz-5-h-ot-31-yanvary-2011-g-ob-utverzhdanii-natsionalnogo-kalendarya-profilakticheskikh-privivok-i-kalendarya-profilakticheskikh> (дата обращения: 19.07.2022).

20. Голоднова С. О. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля за внебольничными пневмококковыми пневмониями: дис. канд. мед. наук – Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. – С. 129.

21. Голоднова С.О., Фельдблюм И.В., Семериков В.В. и др. Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae* у больных с инвазивными клиническими формами // Эпидемиология в XXI веке: новые горизонты профилактики: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Кемерово, 2013. – С.98-99.

22. Даминов Т. А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика

пневмококковых менингитов у детей //Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 5. – №. 1. – С. 99-102.

23. Даминов Т. А. и др. Клиническая характеристика инвазивных пневмококковых заболеваний у детей в Узбекистане //Детские инфекции. – 2015. – Т. 14. – №. 2. – С. 11-16.

24. Даминов Т. А. и др. Эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции в Узбекистане: предварительная оценка и прогноз //Детские инфекции. – 2018. – Т. 17. – №. 4. – С. 34-37.

25. Даминов Т. А., Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У. Результаты исследования серотипов *S. pneumoniae*, выделенных от больных детей с пневмококковой инфекцией//Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2017. – С. 50-51.

26. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Отамуратова Н.Х., Муртазаева З.Б. «Пневмококковая инфекция у взрослых»: методическое пособие. - 2019. – 38 с.

27. Демина Ю. В. Научно-методические основы эпидемиологического надзора и профилактики внебольничных пневмоний в Российской Федерации: дис. – Науч.-исслед. ин-т эксперим. медицины Сев.-Зап. отделения РАМН, 2014.: автореф. дис. ... д-ра мед. наук– М., 2014. – 48 с.

28. Ежлова Е. Б. и др. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания МУК 4.2. 3115-13. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека //Москва. – 2013. – С. 3115-13.

29. Ежлова Е. Б., Демина Ю. В., Малеев Виктор Васильевич, Ефимов Евгений Игоревич, Бруснигина Нина Федоровна, Тартаковский Игорь Семенович, Биличенко Татьяна Николаевна, Шкарин Владимир Вячеславович, Ковалишена Ольга Васильевна, Благоднравова Анна Сергеевна Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями. Методические указания му 3. 1. 2. 3047-13 // КМАХ. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskii-nadzor-za-vnebolnichnymi-pnevmoniyami-metodicheskie-ukazaniya-mu-3-1-2-3047-13> (дата обращения:

11.02.2025).

30. Зайцев А. А. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия //Терапия. – 2018. – №. 1. – С. 63-71.

31. Зарипова А. З., Баязитова Л. Т., Тюпкина О. Ф., Чазова Т. А., Тюрин Ю. А., Исаева Г. Ш., Покровская Е. М. Фенотипические и генотипические свойства Streptococcus pneumoniae при бактерионосительстве // ПМ. 2018. №9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotipicheskie-i-genotipicheskie-svoystva-streptococcus-pneumoniae-pri-bakterionositelstve> (дата обращения: 11.02.2025).

32. Зверев В. В. и др. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. – 2018. С. 304.

33. Игнатов Г.Л. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: методические рекомендации/ Игнатов Г.Л., Антонов В.Н. – Челябинск: ЮУГМУ, 2018. – С. 10-17.

34. Игнатов Г.Л., Захарова И.А., Антонов В.Н. Клинико-экономическая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой 13-валентной вакциной больных хроническим бронхитом молодого возраста // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. №2 (93). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-ekonomicheskaya-effektivnost-vaktsinatsii-konyugirovannoy-pnevmonokokkovoy-13-valentnoy-vaktsinoy-bolnyh-hronicheskim>.

35. 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.

36. Калиногорская Ольга Серафимовна, Беланов Сергей Сергеевич, Волкова Марина Олеговна, Гостев Владимир Валерьевич, Сидоренко Сергей Владимирович Антибиотикорезистентность и серотиповый состав Streptococcus pneumoniae, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010-2013 гг // Антибиотики и химиотерапия. 2015. №1-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-i-serotipovyy-sostav-streptococcus-pneumoniae-vydelennyh-u-detey-v-sankt-peterburge-v-2010-2013-gg>

(дата обращения: 11.02.2025).

37. Козлов Р. С. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.) //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20. – №. 1. – С. 5-8.

38. Козлов Р. С. и др. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам //Клинические рекомендации. М. – 2015. – 162 с. [www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf](http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf)

39. Козлов Р. С. и др. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010-2013 гг //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17. – №. 2. – С. 31.

40. Козьянова Ю. А., Сафьянова Т. В. Оценка серопейзажа назофарингеальных штаммов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих на территории г. Барнаула //Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99. – №. 3. – С. 421-426.

41. Колосов В. П., Манаков Л. Г., Полянская Е. В. Ресурсы здравоохранения в пульмонологии. – 2018. – 280 с.

42. Королева И. С., Белошицкий Г. В., Королева М. А., Мельникова А. А. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. №5 (90). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-aspekty-pnevmonokkovogo-meningita-v-rossiyskoj-federatsii> (дата обращения: 11.02.2025).

43. Королева И. С., Королева М. А., Мельникова А. А. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций в Российской Федерации //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – №. 6. – С. 63-68.

44. Королева М.А. Эпидемиологический мониторинг за гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации: автореферат дис. канд.мед. наук: 14.02.02 / М., 2014. – 22 с.

45. Костинов М. П. и др. Руководство по вакцинации и иммунотерапии при ЛОР-патологии. – 2019. – 448 с.

46. Костинов М. П. и др. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. – 2016. – 128 с.

47. Костинов М. П., Протасов А. Д., Жестков А. В., Штейнер М. Л., Тезиков Ю. В., Липатов И. С. Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 7-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17>

48. Костинов М.П., Андреева Н.П., Петрова Т.И. Клиническая и эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей // Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии: материалы Республиканской научно-практической конференции – Чебоксары, 2017. – С. 111-124.

49. Кривоपालов А. А., Фанта И. В. Острый средний отит: эпидемиология, классификация, этиология и лечение // МС. 2016. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryy-sredniy-otit-epidemiologiya-klassifikatsiya-etiologya-i-lechenie> (дата обращения: 11.02.2025).

50. Лазарева М. А., Куличенко Татьяна Владимировна, Алябьева Н. М., Пономаренко О. А., Лазарева А. В., Катосова Л. К., Маянский Н. А. Носоглоточное носительство Streptococcus pneumoniae у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет // ВСП. 2015. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nosoglotochnoe-nositelstvo-streptococcus-pneumoniae-u-vospitannikov-detskih-domov-doshkolnyh-uchrezhdeniy-i-neorganizovannyh-detey> (дата обращения: 11.02.2025).

51. Лазарева М.А. Этиологическая роль Streptococcus pneumoniae при респираторных инфекциях, его носительство и чувствительность к антибиотикам у детей младшего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / – М., 2015. – 25 с.

52. Лещенко И. В. Внебольничная пневмония у взрослых: возможности

лечения в амбулаторных условиях // МС. 2017. №18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-vozmozhnosti-lecheniya-v-ambulatornyh-usloviyah> (дата обращения: 11.02.2025).

53. Лобзин Ю. В. и др. Резолюция Экспертного совета «принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений" 31 марта 2018 г., Москва // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – №. 3. – С. 10-15.

54. Лобзин Ю. В. и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций // Журнал инфектологии – 2014. – Т. 5. – №. 4. – С. 36-42.

55. Манаков Леонид Григорьевич, Колосов Виктор Павлович Динамика и региональные градиенты заболеваемости населения болезнями органов дыхания на территории Дальневосточного федерального округа // Бюл. физ. и пат. дых.. 2018. №69. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-i-regionalnye-gradienty-zabolevaemosti-naseleniya-boleznyami-organov-dyhaniya-na-territorii-dalnevostochnogo-federalnogo> (дата обращения: 11.02.2025).

56. Мартынова А. В. Эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты пневмококковых инфекций. – Медицина ДВ, 2016. – 84 с.

57. Мартынова А. В., Чулакова О. А., Балабанова Л. А. Микробиологическая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от пациентов пожилого возраста //Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – №. 2. – С. 108-112.

58. Маянский Н. А., Алябьева Н. М., Пономаренко О. А., Куличенко Т. В., Артемова И. В., Лазарева А. В., Бржозовская Е. А., Шамина О. В., Катосова Л. К. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010-2016 гг. : результаты ретроспективного когортного исследования // ВСП. 2017. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-rasprostranennosti-serotipov-i-antibiotikorezistentnosti-nosoglotochnyh-pnevkokkov-vydelennyh-u-detey-v-2010-2016-gg> (дата обращения: 11.02.2025).

59. Маянский Н. А., Алябьева Н. М., Лазарева М. А., Иваненко А. М., Пономаренко О. А., Лазарева А. В., Катосова Л. К., Куличенко Т. В. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве // КМАХ. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chuvstvitelnost-k-antibiotikam-klonalnoe-i-serotipovoe-raznoobrazie-pnevmonokkov-u-detey-s-ostрым-srednim-otitom-v-g-moskve> (дата обращения: 11.02.2025).

60. Маянский Н. А., Алябьева Н. М., Лазарева М. А., Иваненко А. М., Пономаренко О. А., Лазарева А. В., Катосова Л. К., Куличенко Т. В. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве // КМАХ. 2016. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chuvstvitelnost-k-antibiotikam-klonalnoe-i-serotipovoe-raznoobrazie-pnevmonokkov-u-detey-s-ostрым-srednim-otitom-v-g-moskve> (дата обращения: 11.02.2025).

61. Миронов К. О. и др. Определение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных из образцов спинномозговой жидкости пациентов с гнойными менингитами, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2015. – С. 224-225.

62. Муравьев А. А., Козлов Р. С., Лебедева Н. Н. Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae* на территории Российской Федерации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – №. 3. – С. 200-206

63. Намазова-Баранова Л. С. и др. Привитость и охват иммунизацией в соответствии с национальным календарем профилактических прививок детского населения: одномоментное многоцентровое исследование // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18. – №. 2. – С. 110-117.

64. Николенко В. В. и др. Медицинские работники как группа риска по пневмококковой инфекции // Медицинский альманах. – 2014. – №. 4 (34). – С. 30-34.

65. Николенко В.В. и др. Опыт использования

иммунохроматографического теста для диагностики пневмококковой пневмонии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – №. 3. – С. 18-24.

66. Николенко В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковой инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников, риск ориентированные технологии профилактики: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.02.02 – Пермь, 2017. – 42 с.

67. О совершенствовании эпидемиологического надзора и профилактики гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации: приказ Роспотребнадзора от 25.07.2014 № 798. – Режим доступа: [http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=2159](http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=2159) (дата обращения 15.11.2019).

68. Об унификации микробиологических (бактериологических) методик исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ от 22.04.1985 № 535 [электронный ресурс]. – 1985. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/420245293> (дата обращения 15.11.2019).

69. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год // Еженедельный бюллетень ВОЗ. – 2012. – Т. 87, № 14. – С. 129-144. – Режим доступа: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/WHO\\_PP\\_pneumo\\_coccal\\_2012\\_RU.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumo_coccal_2012_RU.pdf) (дата обращения 15.11.2019).

70. Покровский В.И., Н.И. Брико. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 496 с.

71. Протасова И. Н. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика и резистентность пневмококков у детей дошкольного возраста //Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – №. 3 (111). – С. 73-79.

72. Райчева М. В. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах: дис. – Науч.-исслед. ин-т пульмонологии МЗ РФ. – М., 2015. – 97 с.

73. Резолюция заседания Общественного Координационного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России // Педиатрическая

фармакология. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 76-79.

74. Савилов Е.Д. и др. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала // Новосибирск: Наука-Центр, 2011. – 156 с.

75. Сафьянова Т. В. Некоторые особенности распространённости внебольничной пневмонии и острого среднего отита в Алтайском крае // Журнал МедиАль. – 2014. – №. 3 (13). – С. 78-80.

76. Сидоренко С. В. и др. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики, эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9. – №. 1. – С. 62-69.

77. Сидоренко С. В. и др. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пеницилину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56. – №. 5-6. – С. 11-18.

78. Слободенюк А.В. и др. Эпидемиологический анализ: учебное пособие

// Екатеринбург: изд. ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, 2015. – 36 с.

79. Таджиева Н.У. Совершенствование диагностики, лечения и профилактики пневмококковой инфекции у детей: дис. докт. мед. наук – Ташкентская медицинская академия, 2018. – 229 с.

80. Тарашкевич, Н. В. Серопейзаж штаммов *S.pneumoniae*, выделенных от больных пневмококковой инфекцией в г. Минске / Н. В. Тарашкевич, Р. В. Шило // Фундаментальная наука в современной медицине 2015 : материалы сателл. дистанционной науч.- практич. конф. молодых учёных / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги, Т. В. Тереховой – Минск : БГМУ, 2015. - С. 144-148.

81. Таточенко В. К., Озерецковский Н. А. Иммунопрофилактика 2020. (Справочник). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):100.

82. Туркутюков В. Б. Молекулярно-генетический мониторинг резистентности микроорганизмов к антибиотикам // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – №. 2 (44). – С. 28-31.

83. Учайкин, В.Ф. Инфекционные болезни у детей / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.

84. Филатова Т.Г. Бактериальные гнойные менингиты // – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2014. – 42 с.

85. Харит С. М. и др. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13. – №. 5. – С. 443-447.

86. Чучалин А. Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Consilium medicum. – 2015. – Т. 17. – №. 3. – С. 8-37.

87. Чучалин А. Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – №. 1. – С. 19-34.

88. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века Пульмонология. 2015;25(2):133-142. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>;

89. Шамансурова Э. А., Махкамова Г. Т. Антибиотикочувствительность пневмококков, выделенных от здоровых детей //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – №. 5. – С. 84-86.

90. Шаповалова Т. Г. и др. Клиническая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих, вакцинированных пневмококковой вакциной // Пульмонология. – 2012. – №. 2. – С. 78-81.

91. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: метод. рекомендации МР 3.3.1.0027-11 (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 20 июля 2011 г.) [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4093228/> (дата обращения 15.11.2019).

92. Яковлев С. В. и др. Стратегия и тактика рационального применения antimicrobных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – №. 1. – С. 17-25.

93. Adam H. J. et al. Analysis of multidrug resistance in the predominant *Streptococcus pneumoniae* serotypes in Canada: the SAVE study, 2011–15 // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2018. – T. 73. – №. suppl\_7. – C. vii12-vii19.

94. Adler H. et al. Experimental human pneumococcal colonization in older adults is feasible and safe, not immunogenic // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2021. – T. 203. – №. 5. – C. 604-613.

95. Aliberti S., Chalmers J. D., Pletz M. W. (ed.). *Community-Acquired Pneumonia: European Respiratory Monograph*. – European Respiratory Society, 2014. – T. 63.

96. Amin-Chowdhury Z. et al. Does the rise in seasonal respiratory viruses foreshadow the return of invasive pneumococcal disease this winter? // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2022. – T. 10. – №. 1. – C. e1-e2.

97. Amin-Chowdhury Z. et al. Invasive pneumococcal disease due to 22F and 33F in England: A tail of two serotypes // *Vaccine*. – 2021. – T. 39. – №. 14. – C. 1997-2004.

98. Angoulvant F., Cohen R., Doit C. et al. Trends in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from nasopharyngeal flora in children with acute otitis media in France before and after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine introduction // *BMC Infect Dis*. – 2015. – Vol. 15. – P. 236- 244.

99. Benadji A. et al. Relationship between serotypes, disease characteristics and 30-day mortality in adults with invasive pneumococcal disease // *Infection*. – 2022. – T. 50. – №. 1. – C. 223-233.

100. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, Schlesinger Y, Somekh E, Aviner S, Miron D, Dagan R. Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active prospective nationwide surveillance. *Vaccine*. 2014 Jun 5;32(27):3452-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.065. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24690148.

101. Berild J. D. et al. A systematic review of studies published between 2016 and 2019 on the effectiveness and efficacy of pneumococcal vaccination on pneumonia and invasive pneumococcal disease in an elderly population // *Pathogens*. –

2020. – T. 9. – №. 4. – C. 259.

102. Bewick T. et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia //Thorax. – 2012. – T. 67. – №. 6. – C. 540-545.

103. Bilgin G. M., Lokuge K., Glass K. Modelling the impact of maternal pneumococcal vaccination on infant pneumococcal disease in low-income settings //Vaccine. – 2022.

104. Broner S. et al. Impact of the 13-valent conjugate pneumococcal vaccine on the incidence of invasive pneumococcal disease in Catalonia: Retrospective study, 2014–2015 vs. 2017–2018 //Vacunas (English Edition). – 2022. – T. 23. – №. 1. – C. 32-41.

105. Buchwald U. K. et al. Sequential administration of Prevnar 13™ and PNEUMOVAX™ 23 in healthy participants 50 years of age and older //Human vaccines & immunotherapeutics. – 2021. – T. 17. – №. 8. – C. 2678-2690.

106. Buchwald UK. V114: an investigational 15-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (PCV): key results of the adult clinical development program. ACIP meeting Pneumococcal Vaccines 2021. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/107069>.

107. Casado-Flores J., Rodrigo C., Aristegui J. et al. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2008. – Vol. 27, N 11. – P. 1020-1022.

108. Chen H.H., Li H.C., Su L.H., Chiu C.H. Fluoroquinolone-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae isolates from a medical center in the pneumococcal conjugate vaccine era // J Microbiol Immunol Infect. – 2016. – Vol. 50, N 6. – P. 839-845.

109. Chen K. et al. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae and potential impact of pneumococcal conjugate vaccines in China: a systematic review and meta-analysis //Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2018. – T. 14. – №. 6. – C. 1453-1463.

110. Cripps A. W. et al. Immunogenicity following revaccination or sequential vaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23)

in older adults and those at increased risk of pneumococcal disease: a review of the literature //Expert Review of Vaccines. – 2021. – Т. 20. – №. 3. – С. 257-267.

111. Cunningham A. L. et al. Vaccines for older adults //bmj. – 2021. – Т. 372.

112. Dawson R. et al. Response to Vyse et al., “A review of current data to support decision making for introduction of next generation higher valency pneumococcal conjugate vaccination of immunocompetent older adults in the UK” //Expert Review of Vaccines. – 2022. – С. 1-2.

113. Dion S. B. et al. Invasive pneumococcal disease in Canada 2010–2017: The role of current and next-generation higher-valent pneumococcal conjugate vaccines //Vaccine. – 2021. – Т. 39. – №. 22. – С. 3007-3017.

114. Djennad A. et al. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine and changes in invasive pneumococcal disease incidence from 2000 to 2017 in those aged 65 and over in England and Wales //EClinicalMedicine. – 2018. – Т. 6. – С. 42-50.

115. Epping L. et al. SeroBA: rapid high-throughput serotyping of *Streptococcus pneumoniae* from whole genome sequence data //Microbial genomics. – 2018. – Т. 4. – №. 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30175955/>

116. EUCAST. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. Версия-12.0 2022 [электронный ресурс] [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

117. Faingelernt Y, Dagan R, Givon-Lavi N, van der Beek BA, Ben-Shimol S, Shany E, Greenberg D. The impact of the pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of community-acquired alveolar pneumonia in premature compared with in term-born infants. *Vaccine*. 2022 Jan 28;40(4):568-573. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.12.025. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34973848.

118. Feemster K. A. et al. Response to Igarashi, et al, cost-effectiveness analysis for PCV13 in adults 60 years and over with underlying medical conditions which put them at an elevated risk of pneumococcal disease in Japan //Expert Review of Vaccines. – 2022. – Т. 21. – №. 5. – С. 589-590.

119. Feldman C., Anderson R. Recent advances in the epidemiology and

prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections //F1000Research. – 2020. – T. 9.

120. Feldman C., Shaddock E. Epidemiology of lower respiratory tract infections in adults //Expert Review of Respiratory Medicine. – 2019. – T. 13. – №. 1. – C. 63-77.

121. Fitzgerald D., Waterer G. W. Invasive pneumococcal and meningococcal disease //Infectious Disease Clinics. – 2019. – T. 33. – №. 4. – C. 1125-1141.

122. Flamaing J., Backer W.D., Laethem Y.V., Heijmans S., Mignon A. Pneumococcal lower respiratory tract infections in adults: an observational case-control study in primary care in Belgium. BMC Family Practice, 2015, no. 16, pp. 66. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0282-1>.

123. Forstner C. et al. Pneumococcal conjugate serotype distribution and predominating role of serotype 3 in German adults with community-acquired pneumonia //Vaccine. – 2020. – T. 38. – №. 5. – C. 1129-1136.

124. Giglio N. D. et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines for adults aged 65 years and older in Argentina //Value in Health Regional Issues. – 2022. – T. 28. – C. 76-81.

125. González-Díaz A. et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain //Clinical Microbiology and Infection. – 2020. – T. 26. – №. 6. – C. 753-759.

126. Grant L. R. et al. The epidemiologic and biologic basis for classifying older age as a high-risk, immunocompromising condition for pneumococcal vaccine policy //Expert Review of Vaccines. – 2021. – T. 20. – №. 6. – C. 691-705.

127. Habib M., Porter B. D., Satzke C. Capsular serotyping of *Streptococcus pneumoniae* using the Quellung reaction //JoVE (Journal of Visualized Experiments). – 2014. – №. 84. – C. e51208.

128. Hanquet G. et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination //Thorax. – 2019. – T. 74. – №. 5. – C. 473-482.

129. Holter J.C., Muller F., O. Bjorng et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective

study in Norway // *BMC Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 64.

130. Janssens E. et al. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value // *Acta Clinica Belgica.* – 2022. – C. 1-9.

131. Jauneikaite E. et al. Current methods for capsular typing of *Streptococcus pneumoniae* // *Journal of microbiological methods.* – 2015. – T. 113. – C. 41-49.

132. Kandasamy R. et al. Persistent circulation of vaccine serotypes and serotype replacement after 5 years of infant immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United Kingdom // *The Journal of infectious diseases.* – 2020. – T. 221. – №. 8. – C. 1361-1370.

133. Kandasamy R., Gurung M., Thapa A. et al. Multi-Serotype Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage Prevalence in Vaccine Naïve Nepalese Children, Assessed Using Molecular Serotyping // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 2. – P. e0114286.

134. Kapatai G. et al. Whole genome sequencing of *Streptococcus pneumoniae*: development, evaluation and verification of targets for serogroup and serotype prediction using an automated pipeline // *Peer J.* – 2016. – T. 4. – C. e2477.

135. Kawaguchiya M. et al. High prevalence of antimicrobial resistance in non-vaccine serotypes of non-invasive/colonization isolates of *Streptococcus pneumoniae*: a cross-sectional study eight years after the licensure of conjugate vaccine in Japan // *Journal of Infection and Public Health.* – 2020. – T. 13. – №. 8. – C. 1094-1100.

136. Kim J. H. et al. Direct effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease and non-bacteremic pneumococcal pneumonia in elderly population in the era of pneumococcal conjugate vaccine: A case-control study // *Vaccine.* – 2019. – T. 37. – №. 21. – C. 2797-2804.

137. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(4):109–117.

138. Kobayashi M. Considerations for age-based and risk-based use of

PCV15 and PCV20 among U.S. adults and proposed policy options. ACIP meeting Pneumococcal Vaccines 2021; <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/110908>. Accessed 10 Feb 2022.

139. Kobayashi M. et al. Cost-effectiveness of implementing 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for US adults aged 19 years and older with underlying conditions // *Human vaccines & immunotherapeutics*. – 2021. – Т. 17. – №. 7. – С. 2232-2240.

140. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. – 2015. – Vol. 64, N 34. – P. 944-947.

141. Kwambana-Adams B. A., Mulholland E. K., Satzke C. State-of-the-art in the pneumococcal field: Proceedings of the 11th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD-11) // *Pneumonia*. – 2020. – Т. 12. – №. 1. – С. 1-14.

142. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. WHO Manual [electronic resource] / WHO. – 2nd eds. – Geneva, 2011. – (WHO/IVB.11.09) – Mode of access: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70765/1/WHO\\_IVB\\_11.09\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70765/1/WHO_IVB_11.09_eng.pdf) (дата обращения 15.11.2019).

143. Ladhani S. N. et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – Т. 18. – №. 4. – С. 441-451.

144. Ladhani S. N., Andrews N., Ramsay M. E. Summary of evidence to reduce the two-dose infant priming schedule to a single dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the national immunisation programme in the UK // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2021. – Т. 21. – №. 4. – С. e93-e102.

145. Lawrence H, Pick H, Baskaran V, Daniel P, Rodrigo C, Ashton D, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: A case-control test-negative design

study. 2020 PLoS Med 17(10): e1003326.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003326>

146. Lawrence H, Pick H, Baskaran V, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: a case-control test-negative design study. *PLoS Med.* 2020;17(10): e1003326.

147. Leidner AJ. Summary of three economic models assessing pneumococcal vaccines in US adults. ACIP meeting Pneumococcal Vaccines 2021; <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/110717>. Accessed 10 Feb 2022.

148. Lewnard J. A., Hanage W. P. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2019. – T. 19. – №. 6. – C. e213-e220.

149. Luck J. N., Tettelin H., Orihuela C. J. Sugar-coated killer: serotype 3 pneumococcal disease // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – T. 10. – C. 613287.

150. MacIntyre C. R. et al. Persistence of immunity to conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines in frail, hospitalised older adults in long-term follow up // *Vaccine*. – 2019. – T. 37. – №. 35. – C. 5016-5024.

151. Matthews I. et al. Pneumococcal vaccine coverage among individuals aged 19 to 64 years old with underlying medical conditions in the UK: A retrospective database analysis // *BMC Public Health*. – 2020. – T. 20. – №. 1. – C. 1-10.

152. McLaughlin J. M. et al. Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis // *Vaccine*. – 2019. – T. 37. – №. 43. – C. 6310-6316.

153. Mendes R. E. et al. Noninvasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes recovered from hospitalized adult patients in the United States in 2009 to 2012 // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2015. – T. 59. – №. 9. – C. 5595-5601.

154. Naucler P. et al. Chronic Disease and Immunosuppression Increase the Risk for Nonvaccine Serotype Pneumococcal Disease: A Nationwide Population-based Study // *Clinical Infectious Diseases*. – 2022. – T. 74. – №. 8. – C. 1338-1349.

155. Niederman M. S. et al. Efficacy and effectiveness of a 23-valent

polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence //Expert Review of Vaccines. – 2021. – Т. 20. – №. 3. – С. 243-256.

156. Nowalk MP, Wateska AR, Lin CJ, et al. Racial disparities in adult pneumococcal vaccination indications and pneumococcal hospitalizations in the U. S. J Natl Med Assoc. 2019;111(5):540–5.

157. Ohshima N. et al. Immunogenicity and safety after the third vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease //Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2020. – Т. 16. – №. 9. – С. 2285-2291.

158. Oligbu G. The Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease : дис. – Manchester Metropolitan University, 2019.

159. Oyewole O. R. A. et al. The impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) coverage heterogeneities on the changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Switzerland, 2005–2019 //Microorganisms. – 2021. – Т. 9. – №. 5. – С. 1078.

160. Palmu A.A., Jokinen J., Nieminen H. et al. Effect of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3-4 trial // Lancet Infect Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 205-212.

161. Parker Jr B. F., Arnold F. W. Invasive Pneumococcal Serotype 3 Disease Despite Pneumococcal Polysaccharide Vaccine-23 //The University of Louisville Journal of Respiratory Infections. – 2021. – Т. 5. – №. 1. – С. 13.

162. Pelton S. I. et al. Decline in pneumococcal disease attenuated in older adults and those with comorbidities following universal childhood PCV13 immunization //Clinical Infectious Diseases. – 2019. – Т. 68. – №. 11. – С. 1831-1838.

163. Perniciaro S., van der Linden M. Pneumococcal vaccine uptake and vaccine effectiveness in older adults with invasive pneumococcal disease in Germany //medRxiv. – 2020.

164. Pick H. et al. Pneumococcal serotype trends, surveillance and risk factors in UK adult pneumonia, 2013–18 //Thorax. – 2020. – Т. 75. – №. 1. – С. 38-49.

165. Pilishvili T. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) effects on disease caused by serotype 3. ACIP meeting Pneumococcal Vaccines 2019; <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/78091>. Accessed 10 Feb 2022.
166. Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012 [electronic resource] // Weekly epidemiological record. – 2012. – Vol. 87, N 14. – P. 129-144. – Mode of access: <http://www.who.int/wer> (дата обращения 15.11.2019).
167. Pneumonia. Fact sheet [electronic resource] / WHO. – 2016. – September. – Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/> (дата обращения 15.11.2019).
168. Richter L. et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program // PLoS One. – 2019. – Т. 14. – №. 1. – С. e0210081.
169. Rivero-Calle I. et al. Routine infant vaccination of pneumococcal conjugate vaccines has decreased pneumonia across all age groups in Northern Spain // Human vaccines & immunotherapeutics. – 2020. – Т. 16. – №. 6. – С. 1446-1453.
170. Rokney A. et al. Emergence of Streptococcus pneumoniae serotype 12F after sequential introduction of 7-and 13-valent vaccines, Israel // Emerging infectious diseases. – 2018. – Т. 24. – №. 3. – С. 453.
171. Scelfo C. et al. Pneumonia and invasive pneumococcal diseases: the role of pneumococcal conjugate vaccine in the era of multi-drug resistance // Vaccines. – 2021. – Т. 9. – №. 5. – С. 420.
172. Sheppard C. et al. Rise of multidrug-resistant non-vaccine serotype 15A Streptococcus pneumoniae in the United Kingdom, 2001 to 2014 // Eurosurveillance. – 2016. – Т. 21. – №. 50. – С. 30423.
173. Shimbashi R. et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in adults, Japan, 2013–2017 // Emerging infectious diseases. – 2020. – Т. 26. – №. 10. – С. 2378.
174. Silva-Costa C. et al. Pediatric complicated pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae serotype 3 in 13-valent pneumococcal conjugate vaccinees, Portugal, 2010–2015 // Emerging infectious diseases. – 2018. – Т. 24. – №. 7. – С.

1307.

175. Sings H. L. et al. Pneumococcal conjugate vaccine impact on serotype 3: A review of surveillance data // *Infectious diseases and therapy*. – 2021. – T. 10. – №. 1. – C. 521-539.

176. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, et al. Highervalency pneumococcal conjugate vaccines: an exploratory cost-effectiveness analysis in U.S. seniors. *Am J Prev Med*. 2021;61(1):28–36.

177. Smith, Kenneth J., et al. Cost-Effectiveness of Newly Recommended Pneumococcal Vaccination Strategies in Older Underserved Minority Adults in the USA // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2022. Received: March 26, 2022 / Accepted: June 17, 2022 <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00669-x>

178. Stoecker C. Economic assessment of PCV15 & PCV20. ACIP meeting Pneumococcal Vaccines 2021; <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/109109>. Accessed 10 Feb 2022.

179. Tanaka Y. et al. An adult case of invasive pneumococcal disease due to serotype 12F-specific polysaccharide antibody failure following a 23-valent polysaccharide vaccination // *Emerging Microbes & Infections*. – 2020. – T. 9. – №. 1. – C. 2266-2268.vv

180. Theilacker, C.; Fletcher, M.A.; Jodar, L.; Gessner, B.D. PCV13 Vaccination of Adults against Pneumococcal Disease: What We Have Learned from the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Microorganisms* **2022**, *10*, 127. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010127>

181. Thomas, R.E. Pneumococcal Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in Those 65 and Older: Rates of Detection, Risk Factors, Vaccine Effectiveness, Hospitalisation and Mortality. *Geriatrics* **2021**, *6*, 13. <https://doi.org/10.3390/geriatrics6010013>

182. Thorrington D. et al. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control // *BMC medicine*. – 2018. – T. 16. – №. 1. – C. 1-14.

183. Vadlamudi NK, Patrick DM, Hoang L, Sadarangani M, Marra F (2020) Incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate pneumococcal vaccine in British Columbia: A retrospective cohort study. PLoS ONE 15(9): e0239848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239848>
184. Van de Garde M. D. B. et al. Vaccines to protect older adults against pneumococcal disease //Vaccines for Older Adults: Current Practices and Future Opportunities. – 2020. – T. 43. – C. 113-130.
185. van der Linden M, Imöhl M, Perniciaro S (2019) Limited indirect effects of an infant pneumococcal vaccination program in an aging population. PLoS ONE 14(8): e0220453. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220453>
186. Varghese R., Jayaraman R., Veeraraghavan B. Current challenges in the accurate identification of Streptococcus pneumoniae and its serogroups/serotypes in the vaccine era //Journal of microbiological methods. – 2017. – T. 141. – C. 48-54.
187. Vestjens S. M. T. et al. Twelve years of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands: Impact on incidence and clinical outcomes of invasive pneumococcal disease //Vaccine. – 2019. – T. 37. – №. 43. – C. 6558-6565.
188. James Campling, Andrew Vyse, Hui-Hsuan Liu, Hannah Wright, Mary Slack, Ralf-Rene Reinert, Mark Drayson, Alex Richter, Dave Singh, Gavin Barlow, George Kassianos & Gillian Ellsbury. (2023) [A review of evidence for pneumococcal vaccination in adults at increased risk of pneumococcal disease: risk group definitions and optimization of vaccination coverage in the United Kingdom](#). *Expert Review of Vaccines* 22:1, pages 785-800.
189. Wagner A., Weinberger B. Vaccines to prevent infectious diseases in the older population: immunological challenges and future perspectives //Frontiers in Immunology. – 2020. – T. 11. – C. 717.
190. Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination policies and uptake programs in US older populations. J Am Geriatr Soc. 2020;68(6):1271–8.
191. Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, et al. Pneumococcal vaccination in adults aged C65 years: costeffectiveness and health impact in U.S. populations. Am J Prev Med. 2020;58(4):487–495.

192. WHO. Estimates of disease burden and cost-effectiveness [electronic resource] / WHO. – Geneva, 2017. – Mode of access: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/estimates/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en/)

193. WHO. Health statistics and information systems. Mortality database [electronic resource] / WHO. – 2018. – Mode of access: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/#](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/#) (дата обращения 15.11.2019).

194. Wiese A. D., Griffin M. R., Grijalva C. G. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on hospitalizations for pneumonia in the United States //Expert review of vaccines. – 2019. – Т. 18. – №. 4. – С. 327-341.

195. Wijayasri S. et al. The shifting epidemiology and serotype distribution of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 2007-2017 //PLoS One. – 2019. – Т. 14. – №. 12. – С. e0226353.

196. Winje B. A. et al. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in elderly—an update of the literature. – 2019.

197. Winje B. A. et al. Infectious diseases & Vaccines. – 2019.

198. Winje B. A. et al. The risk of invasive pneumococcal disease differs between risk groups in Norway following widespread use of the 13-valent pneumococcal vaccine in children //Microorganisms. – 2021. – Т. 9. – №. 8. – С. 1774.

199. Wolff E. et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly in Sweden //Vaccine. – 2020. – Т. 38. – №. 32. – С. 4988-4995.

200. Wu C. J. et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of streptococcus pneumoniae in pre-and post-PCV7/13 Eras, Taiwan, 2002–2018 //Frontiers in microbiology. – 2020. – Т. 11. – С. 557404.

201. Yahiaoui R. Y. et al. Distribution of serotypes and patterns of antimicrobial resistance among commensal Streptococcus pneumoniae in nine European countries //BMC infectious diseases. – 2018. – Т. 18. – №. 1. – С. 1-10.

202. Zhang Y, Zhang F, Wang H, Zhao C, Wang Z, Cao B, Du Y, Feng X, Hu Y, Hu B, Ji P, Liu Z, Liu Y, Liao W, Lu J, Sun H, Wang Z, Xu X, Xu X, Yang Q, Yu Y, Zhang R, Zhuo C. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae,

Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: Results from the CARTIPS Antimicrobial Surveillance Program. J Glob Antimicrob Resist. 2016 Jun; 5:36-41. doi: 10.1016/j.jgar.2016.03.002. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27436464.

203. Zhao C. et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016 //BMC infectious diseases. – 2017. – T. 17. – №. 1. – C. 1-12.

204. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, Zhu F, Zhu B, Cui L. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. Virus Res. 2020 Aug; 285:198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005. Epub 2020 May 11. PMID: 32408156; PMCID: PMC7213959.

205. Zimmerman RK, Brown AE, Pavlik VN, et al. using the 4 pillars practice transformation program to increase pneumococcal immunizations for older adults: a cluster-randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2017;65(1):114–22.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.

**АБП** – антибактериальные препараты

**ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения

**ВП** – внебольничная пневмония

**ДВС-синдром** – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

**ДДМ** – диско-диффузионный метод

**ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота

**ИПЗ** – инвазивные пневмококковые заболевания

**КА** – кровяной агар

**ЛПУ** – лечебно-профилактические учреждения

**МПК** – минимальная подавляющая концентрация

**ПИ** – пневмококковая инфекция

**ПКВ** – пневмококковая конъюгированная вакцина

**ПМ** – пневмококковые менингиты

**ППВ** – пневмококковая полисахаридная вакцина

**ПЦР** – полимеразная цепная реакция

**ПЦР-РВ** – полимеразная цепная реакция в реальном времени

**ХОБЛ** – хроническая обструктивная болезнь легких

**ЦНС** – центральная нервная система

**EUCAST** – European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing  
(Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам)