

Хабаровский филиал
ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»
Сибирского отделения РАМН –
Научно – исследовательский институт охраны материнства и детства
ГБОУ ВПО
«Дальневосточный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России

Г. Н. Холодок, Н.В. Морозова, В.К. Козлов

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ**

Хабаровск
2013

УДК 616.24-002-053.2-076.33

ББК 57.334.12

X 735

Рецензент: *Козлов Роман Сергеевич* — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, президент Межрегиональной ассоциации Клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ -IАСМАС)

Холодок, Г.Н.

X 735

Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничной пневмонии у детей/ Г.Н. Холодок, Н.В. Морозова, В.К. Козлов/ Хабаровский филиал ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства, ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ. – Хабаровск: ООО «Издательский дом «Арно», 2013. – 188 с.

ISBN 978-5-91686-027-6

В монографии комплексно представлена актуальная проблема оптимизации микробиологической диагностики и профилактики внебольничной пневмонии у детей на основе изучения микробиологических и патогенетических аспектов, что имеет существенное значение для микробиологии, пульмонологии и педиатрии и для повышения эффективности этиологической диагностики внебольничных пневмоний у детей на основании комплексной оценки микробиоценоза респираторного тракта, фенотипических свойств пневмотропных микроорганизмов, показателей иммунитета и клинических симптомов заболевания. Применение алгоритмов выделения и идентификации пневмопатогенов в бактериологических лабораториях повышает качество бактериологических исследований и этиологической верификации пневмоний. Выявленный спектр серологических вариантов позволяет обоснованно рекомендовать вакцинацию детей с раннего возраста вакциной Превенар-13 (PCV 13). Использование рекомендуемых алгоритмов антимикробного лечения, с учетом региональных данных о резистентности пневмопатогенов, дает возможность проводить обоснованное назначение эмпирической терапии, и как следствие, уменьшить риск распространения и циркуляции в регионе резистентных штаммов микроорганизмов, снизить риск развития осложнений и повысить эффективность терапии внебольничной пневмонии у детей.

Монография предназначена прежде всего для врачей педиатров и пульмонологов, бактериологов и научных сотрудников, занимающихся проблемами бронхолегочной патологии.

УДК 616.24-002-053.2-076.33

ББК 57.334.12

ISBN 978-5-91686-027-6

© Г.Н. Холодок, Н.В. Морозова, В.К. Козлов, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
1. Микробиоценоз в жизнедеятельности человека.....	9
2. Роль условно-патогенных микроорганизмов в формировании внебольничных пневмоний у детей.....	14
3. Биологические свойства, факторы патогенности и фенотипы пневмотропных условно-патогенных микроорганизмов.....	21
4. Этиология внебольничной пневмонии методы ее верификации	30
5. Неспецифические факторы защиты при внебольничной пневмонии у детей	40
6. Клиническое течение внебольничной пневмонии у детей в зависимости от этиологии	42
7. Оценка респираторного микробиоценоза у детей Хабаровского края.....	45
7.1 Количественная и качественная характеристика респираторного биоценоза у детей.....	45
7.2. Носоглоточное носительство <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , «атипичных» возбудителей пневмонии у детей Хабаровского кра.....	67
7.3. Фенотипические свойства и факторы патогенности пневмотропных микроорганизмов, изолированных из трахеального аспирата у детей с патологией органов дыхания и у носителей.....	73
7.4. Структура микробного пейзажа бронхиального секрета при внебольничной пневмонии и оценка значимости условно-патогенных микроорганизмов в этиологии внебольничной пневмонии.....	107
7.5. Роль «атипичных» возбудителей в этиологии внебольничной пневмонии у детей	114
7.6. Роль вирусной инфекции в этиологии внебольничной пневмонии у детей	119
8. Клинико-лабораторная оценка внебольничной пневмонии у детей, ассоциированной с вариантами выделенных возбудителей.....	121

8.1 Сравнительная характеристика современного течения пневмококковой и грамотрицательной пневмонии у детей.....	121
8.2. Клинические особенности внебольничных пневмоний с выявленными маркерами вирусной инфекции.....	124
9. Прогнозирование возбудителя пневмонии на основании интегральной оценки системы «микро-макроорганизм».....	126
10. Алгоритмы антимикробной терапии внебольничной пневмонии у детей	130
Заключение.....	142
Рекомендации для практического здравоохранения	145
Литература	147
Список сокращений.....	188

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания у детей продолжают оставаться на первом месте в структуре заболеваемости во всем мире [5,6,16]. Инфекции дыхательных путей по данным ВОЗ уносят более 4 млн. жизней ежегодно [51].

Внебольничные пневмонии, несмотря на высокую эффективность лечения антибактериальными препаратами, остаются в ряду важнейших заболеваний [63, 84, 140, 207, 220, 221, 223, 317].

Заболеваемость острой пневмонией у детей в России составляет 4-15 случаев на 1000 детского населения [136, 140]. К тому же правильный диагноз устанавливается у 1/3 больных, у остальных (около 1 млн.) пневмония своевременно не распознается и соответствующее лечение не проводится [40, 60].

В Хабаровском крае болезни органов дыхания в структуре общей заболеваемости детей составляют более половины (52,4%) случаев (рис.1).

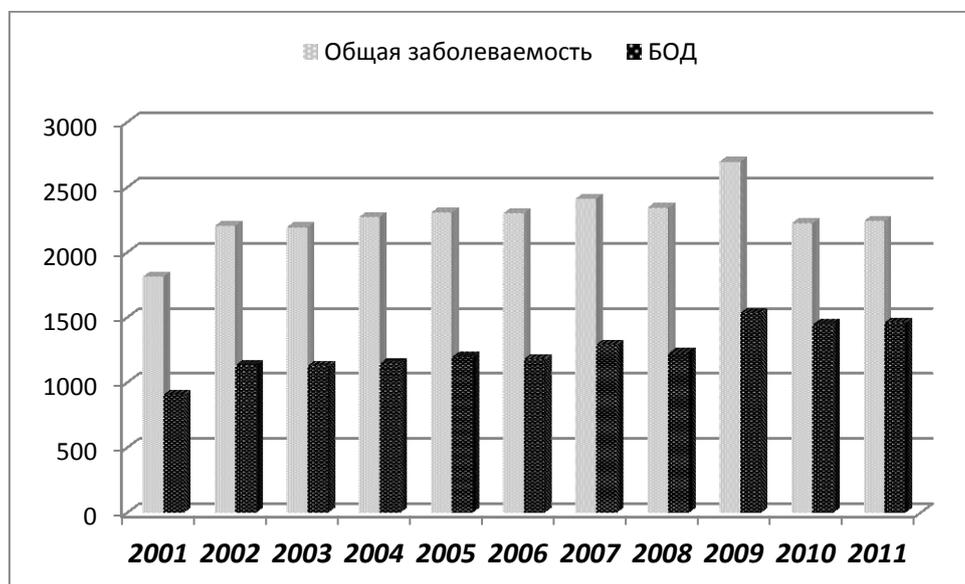


Рис. 1. Болезни органов дыхания в структуре общей заболеваемости детей в Хабаровском крае (на 100000 детей до 14 лет)

Уровень заболеваемости болезнями органов дыхания у детей [105] превышает аналогичный показатель в Российской Федерации (РФ). В 2008

году в крае он составил 122730,2 на 100000 детей до 14 лет (в РФ 117265,3), в 2011 году – 151913,8 на 100000 детей до 14 лет (рост заболеваемости в 1,25 раза). Заболеваемость острыми пневмониями за последние 3 года выросла в 1,3 раза – с 12,2 до 16,4 на 1000 детей до 14 лет (рис. 2).

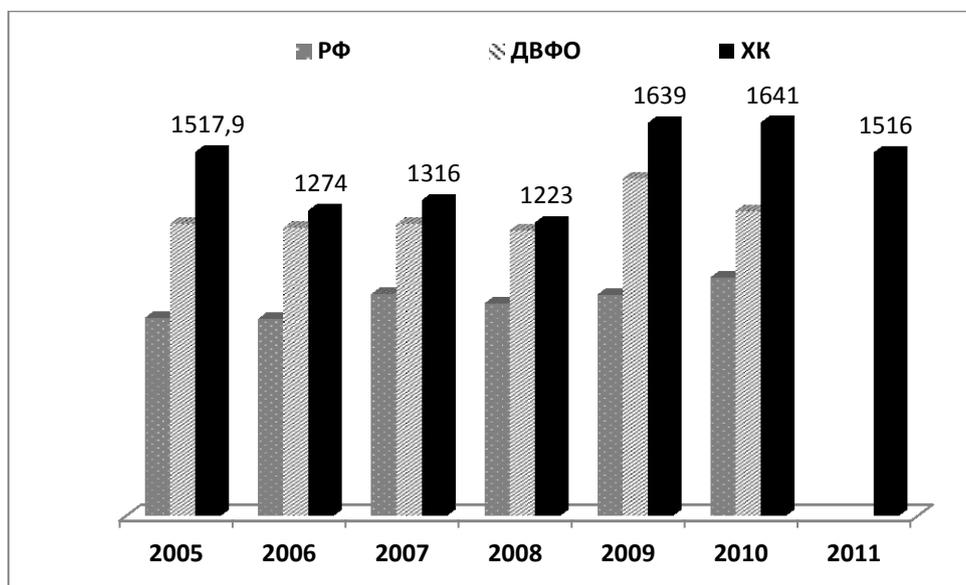


Рис. 2. Заболеваемость острой пневмонией в РФ, ДВФО и Хабаровском крае (100000 детей до 14 лет)

В последние годы увеличивается частота встречаемости врожденных пороков легких и бронхов, тяжелых клинических форм течения и осложнений, с вероятным исходом в хронические формы заболеваний [3, 88].

Растет число рецидивирующих и хронических форм патологии, не поддающихся стандартным методам терапии. В настоящее время более 25000 детей признаны инвалидами в связи с заболеванием органов дыхания. Смертность от заболеваний органов дыхания в РФ достигает 12 на 10000 родившихся. Основная часть смертей приходится на грудной и ранний детский возраст.

Современное клиническое течение болезней органов дыхания у детей отличается от классического, а этиологическая верификация их затруднена [161, 175]. Актуальным и фундаментальным направлением исследований является изучение персистенции атипичных возбудителей, ассоциированных

с разными нозологическими формами бронхолегочных заболеваний, в том числе с бронхиальной астмой, циркуляции и экологии пневмотропных и потенциально опасных, с точки зрения развития нозокомиальных инфекций, условно-патогенных возбудителей. Рост резистентности основных пневмотропных возбудителей к антимикробным препаратам отмечается во всех регионах земного шара и мониторинг ее распространения в России является одной из актуальнейших задач [110, 112].

В организации пульмонологической помощи в России до сих пор наиболее слабым звеном является этиологическая верификация возбудителя [62, 64, 140, 161]. Уровень этиологической диагностики бронхолегочных заболеваний у детей, необходимый для мониторинга пневмотропных возбудителей, оценки их резистентности к антимикробным препаратам с целью проведения эффективного этиотропного лечения на Дальнем Востоке явно недостаточен [67, 82, 94].

Многочисленные авторы подчеркивают, что характер клинического течения пневмонии у детей может быть обусловлен как фоновым состоянием организма ребенка, так и свойствами возбудителей [64, 121, 122, 127, 137, 139, 167, 171]. Основные возбудители внебольничной пневмонии у детей относятся к условно-патогенным видам, транзиторно колонизирующим носоглотку в составе микробиоценоза дыхательных путей, что затрудняет оценку их этиологического значения [161].

Микробиоценоз верхних дыхательных путей, как составная часть микробиоты макроорганизма, представляет собой «орган», активно участвующий, как в защите, так и в формировании патологического процесса в легких [36, 87, 141, 143, 146]. Наиболее значимую роль в формировании гомеостаза верхних дыхательных путей и поддержания колонизационной резистентности играют биотопы полости зева и носа [118, 119]. Микробиоценоз биотопа верхних дыхательных путей у детей, обуславливающий колонизационную резистентность, изучен недостаточно широко при патологии органов дыхания [15, 52, 55, 90, 91, 92, 141, 155].

В Хабаровском крае состав и свойства микробиоты дыхательных путей у детей, характер нарушений микробиоценоза и его связь с респираторной заболеваемостью, фенотипы основных возбудителей пневмонии *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* практически не оценивались, факторы патогенности потенциальных возбудителей пневмонии не изучались.

Известно, что в патогенезе любой инфекции важнейшим этапом является колонизация биотопов человека патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [44, 71, 72, 268]. Анализ носоглоточного носительства условно-патогенных микроорганизмов, обладающих инвазивными свойствами, необходим для разработки методов профилактики заболеваний. Носоглоточное носительство *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, представляющее высокий риск развития пневмонии, у детей в Хабаровском крае изучено недостаточно [48, 135].

Резистентность к антимикробным препаратам и фенотипические характеристики основных пневмопатогенов в Дальневосточном регионе проанализированы преимущественно у взрослых [10, 94].

Важным разделом детской пульмонологии является разработка программ антимикробного лечения у детей. Чаще всего на практике проводят эмпирическое назначение препаратов, и хорошо, если оно основано на данных локальных уровней резистентности, полученных при анализе устойчивости основных пневмотропных возбудителей в отдельном отделении, клинике, регионе. Алгоритм антимикробной терапии внебольничной пневмонии, учитывающий региональные уровни резистентности штаммов возбудителей пневмонии у детей, до настоящего времени был не стандартизован.

1. Микробиоценоз в жизнедеятельности человека

Основные возбудители пневмонии занимают свою экологическую нишу в составе нормального микробиоценоза человека [148, 157, 158, 233]. Микробиоценоз является основой поддержания гомеостаза человека и изучается в течение многих лет [15, 24, 25, 52, 118, 119, 142]. Разнообразная микрофлора, связанная с кожей и слизистыми оболочками, сопровождает человека от рождения до смерти [115, 120, 175]. Первые контакты с микробами могут иметь три варианта последствий: транзитное носительство, персистенция или патогенное взаимодействие [80]. Микроорганизмы, наиболее часто выделяемые из биотопов здорового человека, называют нормальной микрофлорой (микробиотой). Они закономерно колонизируют различные экологические ниши в организме и формируют при этом устойчивые микробные сообщества, жизнедеятельность которых теснейшим образом связана с жизнедеятельностью организма. Микробиота представляет собой эволюционно и филогенетически сложившуюся систему микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп организма [18, 104, 142, 179].

Основными биотопами человека являются желудочно-кишечный тракт, кожа, дыхательные пути и мочеполовой тракт [55, 111]. Большинство микроорганизмов, существующих в окружающей природе, не способно заселять кожу и слизистые оболочки. Другие бактерии, напротив, могут длительно обитать в организме человека. Возможность такого существования определяется комплексом факторов: благоприятная для микроорганизмов среда, включающая такие параметры как рН, состав атмосферы, влажность, наличие питательных веществ, способность к адгезии к тканям хозяина, устойчивость к бактериоцинам, антибиотикам и фагоцитозу. Установлено, что для своего выживания бактерии используют принцип коллективного поведения, язык общения которого обеспечивается различными

низкомолекулярными соединениями [32, 179]. Впервые феномен коллективного поведения бактерий был обнаружен и описан около 25 лет назад при изучении биолюминесценции у морской бактерии *Vibrio fischeri* и назван «чувством кворума» (Quorum sensing – QS) [233, 252]. Были описаны сигнальные молекулы, продуцируемые самими бактериями и работающие по принципу автоиндукторов (АИ). Феномен регуляции работы определенных бактериальных генов реализуется при достижении определенной плотности клеточной популяции ($> 10^7$ КОЕ/мл) и осуществляется на основе принципа автоиндукции. По типу QS регулируется широкий спектр физиологических процессов, включая синтез детерминант вирулентности у патогенных бактерий, перенос конъюгативных плазмид, синтез антибиотиков, образование биопленок и даже процесс репликации, например у представителя семейства *Enterobacteriaceae* – *Escherichia coli* [252]. Обычно автоиндукторы, синтезируемые различными видами бактерий, специфически взаимодействуют с клетками своего вида. Автоиндуктор АИ-2 [193], образуемый большим количеством как грамм отрицательных, так и грамм положительных бактерий, участвует не только во внутривидовой, но и в межвидовой коммуникации бактерий. На рубеже XXI века сформировалось представление о микрофлоре организма человека как о еще одном органе, покрывающем в виде чулка кишечную стенку, другие слизистые оболочки и кожу человека. Оставаясь невидимым, этот «орган» весит около двух килограммов и насчитывает порядка 10^{14} (сто миллиардов) клеток микроорганизмов. Это число в десять раз превышает число собственных клеток организма человека, составляя примерно 5% массы тела, и включает более 500 видов микроорганизмов. Микробы предпочитают жить, будучи прикрепленными к любой твердой поверхности, нежели свободно плавающими, образуя специальные структуры, называемые биопленкой [193]. Образование такого важного для организма явления как биопленка также регулируется системой QS. По образному выражению Г.А Осипова

био пленки сбалансированы по видовому составу и функциональному распределению членов сообщества – как муравьи в муравейнике [104]. По данным молекулярно-генетических исследований [233] состав микрофлоры генетически связан внутри сообщества и специфичен на штаммовом уровне для индивидуума. Микроорганизмы в био пленке проявляют гораздо большую антибиотикорезистентность *in vivo* по сравнению с опытами *in vitro* [179]. Исследования доказывают, что в био пленке по иному, в сравнении с чистыми культурами бактерий, происходят их многочисленные физиологические процессы, в том числе продукция метаболитов и биологически активных веществ. Сообщество организует единую генетическую систему в виде плазмид – кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов био пленки – QS, определяющих их пищевые (трофические), энергетические и другие связи между собой и внешним миром. Реакция микроорганизмов на изменение условий окружающей среды в био пленке существенно отличается от реакции каждого отдельного вида в монокультуре. Организация био пленки обеспечивает ее физиологическую и функциональную стабильность и, следовательно, является залогом конкурентного выживания в экологической нише [169, 179]. В организме человека специфическое преимущество такой организации заключается в обеспечении гомеостаза органов, функциональность которых зависит от населяющих их микробов.

Преимущество коллективного реагирования имеет и отрицательную сторону: таким сообществом трудно управлять извне. Например – лечить заболевания полимикробного происхождения, когда чувствительность к антибиотикам микроорганизмов, ассоциированных в био пленку, не соответствует определяемой чувствительности при тестировании чистых культур бактерий [157, 158].

В организме человека микрофлора распределена неравномерно. По данным Б.И. Ткаченко и соавт. кожные покровы колонизируют около 10^{12}

микроорганизмов, ротовую полость – 10^{10} , желудочно-кишечный тракт – 10^{14} – 10^{15} микроорганизмов [142]. Данные о количестве микробных клеток, вегетирующих на слизистой оболочке респираторного тракта разноречивы. Наиболее полно в отечественной и зарубежной литературе описана микробиота желудочно-кишечного тракта [11, 104, 142, 157], полости носа, рта и миндалин [1, 33, 90, 106, 107]. Процесс взаимодействия микробиоты кишечника со слизистой оболочкой универсален для всего организма. Описано сопряжение дисбиотических изменений на слизистых оболочках респираторного тракта с кишечным дисбиозом [52]. Структурная связь бактерий и клеток слизистой оболочки респираторного тракта обеспечивается, как и в кишечнике, объединением их в микробно-тканевой комплекс. Он обеспечивается наличием специфических рецепторов на клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей [26]. Определенные виды бактерий содержат на своей поверхности лектины, ответственные за адгезию к эпителию. Своеобразие рецепторов генетически детерминировано у каждого индивидуума. Как и в биопленке кишечника, в микробно-тканевом комплексе дыхательных путей происходит постоянный обмен генетическим материалом, регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов, плазмидами. В результате микроорганизмы приобретают рецепторы и другие антигены, присущие микроорганизму и наоборот [142]. Происходит феномен «взаимной молекулярной мимикрии», за счет которого происходит формирование индивидуального варианта нормальной микрофлоры биотопа [142, 157, 242]. Прямое электронно-микроскопическое исследование живой биопленки, состоящей из бактерий одного вида или сложного мультивидового сообщества, показало, что в основном структура биопленок универсальна и, независимо от состава, различается незначительно. По данным Costerton J.W. et al. полноценная биопленка состоит из живых клеток (15% объема), окруженных матриксом (85% объема) различных образований по форме напоминающих «башни» или «грибы» [190]. Предметом активного

изучения является как структурная организация колоний бактерий, так и адаптивное поведение клеток в процессе формирования бактериальной колонии [74, 101].

У детей микробиоценоз верхних дыхательных путей находится в процессе становления [18, 52, 93, 122]. Микробный пейзаж меняется постепенно с возрастом ребенка [97, 145, 246, 340, 341], стабилизируясь к возрасту 1 года [121, 195] и приближается к взрослому варианту только к 5-8 летнему возрасту. К 1 году жизни 50-100% детей колонизированы потенциальными возбудителями респираторных инфекций – пневмококками, стафилококками, стрептококками [188, 195]. На формирование микробиоты респираторного тракта оказывают влияние различные факторы: изменения климато-географической зоны проживания ребенка, переход из домашнего окружения в детский коллектив, характер питания, наследственность, перинатальная патология, заболевания матери [18, 68, 108, 145, 152]. Существенное влияние имеют повторные респираторные вирусные инфекции [271], неконтролируемое антибактериальное лечение и дефицит питания.

Состояние микробиоценоза дыхательных путей изучается как у здоровых, так и у пациентов с различной патологией [15, 21, 37, 113, 145, 152, 202, 279, 281]. К.И. Савицкой установлено, что биотопы полости носа и зева отличаются не только по количеству вегетирующей микрофлоры, но и качественно [119, 120]. Для слизистых передних отделов носа характерно наличие монокультуры или 2-х компонентных ассоциаций, представленных (в порядке убывания по частоте выделения) бактериями рода *Staphylococcus* (*S.epidermidis*, *S.saprophyticus*), рода *Streptococcus* (преимущественно *S.gr.viridans* или так называемыми *альфа-стрептококками*), рода *Neisseriae* (непатогенными видами – *N.flava*, *N.flavescens* и др.), рода *Moraxella* (*M.catarrhalis*). Концентрация каждого вида не превышает 10^2 - 10^3 КОЕ/тампон. Слизистая зева обильно заселена микроорганизмами.

Преобладающими микроорганизмами биотопа зева являются стрептококки [15, 21, 68, 90, 91, 92, 119, 120]. Характерны 2-х, 3-х и реже 4-х компонентные ассоциации, образованные теми же видами, что и в полости носа, но в другой последовательности по частоте выявления: *S.gr.viridans*, *M.catarrhalis*, *N. flava*, *N.flavescens*. Допускается наличие коагулазонегативных стафилококков, в качестве 4-го компонента микробиоты полости зева. Общее количество каждого компонента не превышает 10^3 КОЕ/тампон.

Дестабилизацию микробиоты носоглотки, которая характеризуется снижением и изменением свойств нормальной индигенной микрофлоры, изменением общей микробной обсемененности и появлением условно-патогенных микроорганизмов, несвойственных данному биотопу, отмечают при гастродуоденальной патологии у детей [90, 145]. Было показано наличие сдвига микробного сообщества в сторону ассоциативного роста грамотрицательных бактерий, более стойких к антибактериальному действию окружающей среды. Выявление однотипности полученных результатов исследования микробиоценозов различных отделов открытых биосистем, отсутствие специфических клинических эквивалентов у обследованных больных трактуется автором [90] как «вторичность» установленных микрoэкологических нарушений.

2. Роль условно-патогенных микроорганизмов в формировании внебольничных пневмоний у детей

Дискуссионным является вопрос о колонизации и персистенции бактерий на слизистых верхних дыхательных путей, механизмах активизации и развития респираторной бактериальной инфекции [24, 25, 71, 72 74, 253, 254]. Колонизация считается важнейшим этапом в патогенезе любой инфекции [44, 45, 72, 268].

По мнению О.В. Бухарина [24] бессимптомное носительство, в том числе патогенных бактерий, является одной из форм персистенции; данный постулат поддерживают и другие авторы [1, 15, 19, 44, 45, 170, 175]. Для патогенных и условно-патогенных бактерий характерно так называемое «здоровое» носительство, то есть нахождение микроорганизмов на слизистых оболочках без проявления клинических или патологических признаков [71, 72]. Понятие персистенции расценивается как взаимодействие паразита и хозяина, осуществляющееся на субклеточном и молекулярном уровнях. Оно описано для таких бактерий возбудителей инфекций дыхательных путей как *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseriae meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. По мнению Н.Н. Костюковой, так называемое «здоровое» носительство возбудителей респираторной инфекции – это инфекционный процесс, задержавшийся на своем начальном этапе – колонизации [72].

Л.Н. Арп считает, что к колонизации относятся начальные стадии пенетрации [171], либо она предшествует, по мнению О.В. Бухарина, персистенции, которая начинается с момента проникновения бактерий в эпителиальные клетки хозяина [24]. Однако не для всех видов пневмотропных бактерий описано внутриклеточное проникновение, а для *H.influenzae* пенетрация в клетку является шагом для возникновения манифестации острого процесса. Наиболее изучена роль факторов патогенности в формировании здорового носительства у возбудителей капельных инфекций – дифтерии и менингита [71]. По мнению Н.Н. Костюковой длительное (дольше инкубационного периода при манифестированной инфекции) нахождение патогенного штамма даже на неповрежденной слизистой оболочке дыхательных путей, то есть колонизация, должно также входить в понятие «персистенция». Такое взаимодействие, следуя определению О.В. Бухарина и Б.М. Усвяцова, является формой взаимобезопасного симбиоза паразита и хозяина [25]. После

этапа колонизации менингококка и периода инкубационного здорового носительства, наступает второй этап, который реализуется разными путями. Происходит преодоление факторов защиты хозяина и размножение патогена с развитием генерализованного инфекционного процесса, или развивается только местный процесс в виде острого ринофарингита.

О существовании некультивируемых форм бактерий, образовании их при возникновении неблагоприятных условий для жизнедеятельности известно с 1985 года и процесс их образования продолжает изучаться [43]. В свете последних открытий существования микроорганизмов в составе биоматрикса (биопленки) и явления QS (quorum sensing) становится очевидным, что основная их масса находится в некультивируемом состоянии. Возможность образования некультивируемых форм, как считает О.В. Бухарин и соавт., способствует выживаемости бактерий, в том числе и во внешней среде, существует как один из механизмов сохранения вида [86].

Современное учение об инфекционном процессе не вполне укладывается в классическое понятие [89]. Особенностью пневмотропных условно-патогенных микроорганизмов, таких как *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, является их промежуточное положение среди патогенных бактерий, вызывающих классический инфекционный процесс, например дифтерию или скарлатину, и индигенных бактерий, составляющих нормальную микробиоту биотопов верхних дыхательных путей. Термины «инфекция» и «инфекционный процесс» подразумевают совокупность биологических процессов, происходящих в макроорганизме при внедрении в него патогенных микроорганизмов независимо от того, повлечет ли это внедрение за собой развитие явного или скрытого патологического процесса или оно ограничится только временным носительством или длительным персистированием возбудителя. С биологической точки зрения инфекционный процесс является разновидностью паразитизма: борьбы двух живых организмов за выживание. Существовавшие постулаты, при которых микроорганизм может быть признан возбудителем болезни (триада Генле –

Коха) теряют свое значение [89]. Известны основные звенья возникновения инфекционного процесса: 1) наличие патогенного микроба, 2) проникновение его в восприимчивый организм, 3) определенные условия внешней среды, в которой происходит взаимодействие между микро- и макроорганизмом.

Сегодня процесс развития инфекции рассматривается значительно шире. Изменились взгляды как на патогенность бактерий, на механизмы колонизации, так и на патогенез взаимодействия двух главных сторон в развитии инфекции [183, 243]. С общебиологических и эволюционных позиций развитие инфекционного заболевания не является выгодным для микроорганизма, обитающего только в организме хозяина. Для его выживания в микробиоте он вынужден защищаться и приспосабливаться к факторам агрессии внешних воздействий, например к антимикробным препаратам, вырабатывая собственные защитные механизмы и передавая их по наследству. Паразитизм микроорганизмов рассматривают как образ жизни симбионтов [24, 86], с высокой динамичностью жизненных устремлений симбионтов (микроба и хозяина), что проявляется адаптацией патогена к реакциям хозяина. В отличие от окружающей среды (почва, воздух вода и др.) хозяин для паразита это высокоспециализированная среда обитания, которая активно реагирует на инфект (патоген). В свою очередь хозяева находятся под постоянным давлением со стороны паразита, который является главным фактором селекции их устойчивости. Ответная реакция хозяина (макроорганизма) в виде воспаления, фагоцитоза, антительного ответа хозяина и есть те препятствия для патогена, который для выживания в клетке должен совершенствовать свои тактические приемы, уклоняясь или преодолевая эти барьеры. Заболевание хозяина является по сути одним из вариантов конфликта между симбионтами и определяет динамику конфликта между ними, отражая биологический смысл эволюции в природе. Очевидно, что факторы патогенности паразита предназначены прежде всего не для поражения хозяина, а для сопряженной эволюции, взаимной адаптации и следовательно персистенции патогена [24]. Так, например,

капсулообразование у пневмококка, является защитой (экранированием) пептидогликана и обусловлено, прежде всего, необходимостью длительного персистирования его в слизистой оболочке хозяина, а не усилением вирулентных свойств [27]. В результате длительной совместной эволюции многие паразитарные системы выработали «эволюционную мудрость», суть которой заключается в сохранении популяции хозяина для сохранения популяции паразита. С одной стороны, под действием возбудителя в организме хозяина развивается иммунитет и иммунологическая толерантность, с другой, факторы иммунитета обеспечивают изменчивость паразита, цель которого – уклонения от защитных механизмов хозяина [86].

В развитии инфекционного процесса, вызываемого условно-патогенными микроорганизмами, к которым относят пневмотропные бактерии *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, существенную роль отводят нарушению факторов местной защиты верхних дыхательных путей. Эпителиальные клетки слизистых оболочек занимают ключевое место в системе гуморально-клеточного гомеостаза верхних дыхательных путей организма [251]. Эпителиоциты секретируют цитокины, простагландины и другие медиаторы, влияющие на развитие воспалительных и иммунных реакций в слизистой оболочке [83]. Как показали исследования А.Н. Маянского [83] снижение естественной бактериальной колонизации эпителиоцитов слизистой оболочки ротовой полости отмечается у детей с соматической патологией и с заболеваниями органов дыхания. Внешние стрессорные факторы – повышение температуры, низкий рН, осмомолярность, лимит субстрата, содержание активных форм кислорода сопровождается синтезом стрессор-индуцибельных белков (СИБ). В неблагоприятных внешне средовых условиях синтез СИБ обеспечивает выживание микроорганизмов в макроорганизме, способствует устойчивости к действию гуморальных и клеточных защитных факторов организма хозяина [14]. При обострении бронхиальной астмы было отмечено повышение адгезивности буккальных эпителиоцитов для грибов вида

Candida albicans, рассматриваемое как следствие реактивного подключения эпителия мукоидного тракта к процессам, дестабилизирующим гомеостаз [204]. Установлена активная роль буккальных эпителиоцитов во взаимоотношениях с кандидами [147]. Изменения функционального и даже морфологического облика буккального эпителия, установленные Б.Я. Рыжавским с соавт. и И.С. Хусаиновой с соавт. меняется при различной патологии, в частности при респираторной вирусной инфекции, еще до возникновения клинических симптомов [116, 151]. Бактериальные адгезины являются посредниками инвазии пневмококка. Адгезия пневмококка к эпителию слизистой оболочки респираторного тракта формирует процесс носительства и, взаимодействуя с макрофагами, вызывает формирование иммунных реакций [291]. Основные механизмы колонизации пневмококка связывают с адгезией, осуществляющейся через поверхностный адгезин А (PsaA), поверхностные антигены А (PsbA) и С (PsbC) и холин-связывающие белки, формирующие «мостик» между бактерией и рецепторами эпителиальных клеток [63, 64]. Считают, что основная биологическая роль поверхностных белков PsbA и PsbC заключается в обеспечении эффективной колонизации слизистых оболочек, защите пневмококков от фиксации комплемента и как следствие, снижении опсонизации, а антитела против PsbA обеспечивают защиту против колонизации и инвазивных пневмококковых инфекций [249]. У взрослых D. Goldblatt et al. описал механизм естественной иммунизации при носительстве *S.pneumoniae* [206]. Показана высокая частота носительства пневмококка у иммунокомпрометированных пациентов (ВИЧ-инфицированных) [194]. В Японии уровень носительства респираторных патогенов среди детей в центрах дневного пребывания весьма высок и составляет для *S.pneumoniae* – 60,3%, *H.influenzae* – 53,2%, *M.catarrhalis* – 34,6%, *S.aureus* – 19,7% [246]. Отмечают связь уровня носительства пневмококка с респираторной патологией (он выше у детей с острыми респираторными заболеваниями, чем у здоровых) и этнической характеристикой (выше у бедуинов, чем у детей

евреев) [170]. Уровень назофарингеального носительства пневмококка у детей в детских коллективах выше (72%), чем у больных пневмонией (50%) [283].

Назофарингиальное носительство *H.influenzae*, преимущественно некапсульных штаммов, характерно для детей раннего возраста, особенно посещающих организованные коллективы: разброс частоты весьма велик от 0 до 95% в США [174], от 47,3% до 53,2% в Японии [209, 246] и 17,4% в Бразилии [182]. Колонизация и носительство *H.influenzae* типа *b(Hib)* по разным данным отличается: значительно реже – 5% в Таиланде [269], 7,3% (средний показатель, при диапазоне от 0 до 33%) – в Бразилии [182] и высокий показатель до 47,5% отмечен в Турции [166]. Подчеркивается прямая зависимость уровня носительства *Hib* от длительности посещения детских коллективов. Носительство *H.influenzae* у детей раннего возраста является динамичным процессом с последовательной сменой различных биовариантов, циркулирующих в популяции [56, 57, 207, 280]. Носительство и передача штаммов *H.influenzae* наиболее распространены в детских коллективах [56, 61, 209] и чаще в зимний период.

Неоднозначно расценивается колонизация носоглотки *S.aureus* [91, 92]. Ее частота по данным разных авторов колеблется от 14% у здоровых до 46% у детей с гипертрофией миндалин и у часто болеющих детей [92, 100]. Носительство *S.aureus* связывают с нарушениями процессов самоочищения миндалин у детей и благоприятными условиями его обитания в составе биопленки. В.Б. Белобородов отмечает, что персистенция *S.aureus* в носоглотке в большинстве случаев не приводит к формированию патологических процессов и не связана с риском развития пневмонии, имеющей преимущественно пневмококковую этиологию [17]. Regev-Yochay Gili считает, что конкуренция *S.aureus* за место обитания предотвращает колонизацию инвазивных пневмотропных микроорганизмов [281]. В соответствии с основными принципами лечения инфекционных болезней колонизация не нуждается в лечении, которое проводят только пациентам с

признаками инфекции [17]. В то же время в этиологии острого бактериального синусита у детей повышается роль *S.aureus* [273], у детей с аллергической риносинусопатией преобладание численности и удельного веса коагулазоположительных стафилококков приводит к модифицирующему течению аллергического ринита [91]. Для эрадикации стафилококка С. Wendt е.а. (2007) рекомендуют местное использование антисептических препаратов.

Указывается [281] на антагонистические взаимодействия *S.pneumoniae* и *S.aureus*, но предполагаемое бактерицидное действие пневмококка в отношении стафилококка не подтверждается *in vitro*. Современные исследования направлены на поиск подходов для дифференциации клинических и носоглоточных (индигенных) штаммов бактерий одного вида [248].

Таким образом, носоглоточное носительство условно-патогенных микроорганизмов формирует защитный противои инфекционный иммунитет и в то же время является фактором риска возникновения респираторной инфекции. Так, отмечено синхронное колебание частоты носоглоточного носительства *H. influenzae* у здоровых носителей и частоты пневмоний с плевритами гемофильной этиологии, резкий подъем носительства гемолитического стрептококка в начале 90-х годов привел к появлению случаев плевритов стрептококковой этиологии, появление носительства новых серовариантов пневмококка отмечают в популяции вакцинированных детей [206, 267]. Это свидетельствует об этиопатогенетической роли носоглоточного носительства пневмотропной микрофлоры и необходимости его контроля.

3. Биологические свойства, факторы патогенности и фенотипы пневмотропных условно-патогенных микроорганизмов

Вид *S.pneumoniae* – относится к факультативно-анаэробным грамположительным коккам рода *Streptococcus*, семейства *Streptococcaceae*.

Морфотип характеризуется овальными кокками, в виде диплококков, окруженных типоспецифичной полисахаридной капсулой. Известно более 100 серотипов *S.pneumoniae*. Микроорганизм вегетирует на слизистых оболочках, приликая к эпителию и не проникая в клетку. За его адгезию отвечают поверхностные пневмококковые адгезины А и С, а также холин-связывающие белки, формирующие своеобразный мост между бактерией и рецепторами эпителиальных клеток [64].

Пневмококк продуцирует ферменты: экзопротеазу, разрушающую фактор местной иммунологической защиты SIgA и способствующую заселению слизистых оболочек, гиалуронидазу и нейраминидазу, которые обеспечивают инвазивные свойства, мурамидазу – лизоцим, подавляющий рост сопутствующей флоры. Факторами вирулентности являются О-пневмолизин и лейкоцидин – термостабильный яд, выделяющийся в культуральную среду. Лейкоцидин вызывает разрушение лейкоцитов и обладает антигенными свойствами. Пневмолизин может поражать клетки бронхиального, альвеолярного эпителия и эндотелий легочных артерий [278, 307]. Данный белок стимулирует высвобождение фактора некроза опухолей (ФНО) и интерлейкинов макрофагами [260], что приводит к усилению воспалительной реакции. Важной особенностью является то, что при отсутствии специфических антител пневмолизин вызывает активацию системы комплемента по классическому пути, в результате чего снижается опсонизирующая способность сыворотки [278]. Пневмолизин замедляет колебания ресничек эпителия полости носа, а в больших концентрациях оказывает прямое цитолитическое действие [256].

В развитии пневмококковой инфекции существенная роль отводится некоторым серологическим вариантам [168, 198, 236]. Инвазивная пневмококковая инфекция в Японии в период с 1998 по 2005гг., как установлено в исследованиях Н. Sakata ассоциировалась с выделением штаммов *S.pneumoniae* серовариантов 6В, 23F, 6А и 19F. В 36,7% случаев у штаммов бактерий выявлены мутации локусов генов резистентности ПСБ

[289]. Исследования D.S. Shouval в Израиле показали ассоциацию инвазивной пневмококковой инфекции с серотипами 1, 5 и 12F, острого среднего отита с серотипами 1, 3, 5, 12, 19A и 19F, острого конъюнктивита с 3 серотипом и нетипируемыми штаммами *S.pneumoniae* [294], в Приморском крае – с 9 серотипом [143]. В случае, если возбудителем пневмонии является *S. pneumoniae* 3 серотипа, риск возникновения некротизирующей пневмонии значительно возрастает [272, 277]. Инвазивную пневмококковую инфекцию связывают также с 14 серотипом [311].

В последние годы появились сообщения о селекции устойчивости пневмококка к оптохину, которая расценивается как один из механизмов формирования защитных факторов выживания у пневмококка [189, 310]. С помощью метода ПЦР выделены гены, детерминирующие резистентность к оптохину – ключевому тесту в идентификации пневмококка [189]. Сообщают о выделении из крови оптохин-негативных штаммов у детей с внебольничной пневмонией, идентифицированных как пневмококки серотипа 23F, резистентные к пенициллину, что обусловлено наличием модифицированных ПСБ2а и ПСБ2х [310]. Установлены группы генов, ответственных за серотиповую принадлежность пневмококка, в том числе оптохин-негативных штаммов, выявление которых из мокроты и слизи верхних дыхательных путей можно использовать для скрининговых исследований методом ПЦР [81, 301].

Вторым значимым возбудителем пневмонии является гемофильная палочка. Еще в 1931 году М. Pittman установил, что некоторые штаммы *H.influenzae* имеют полисахаридную капсулу и подразделяются на 6 серовариантов в зависимости от антигенных свойств капсулы: a, b, c, d, e, f [275]. Наличие капсулы имеет большое патогенетическое и клиническое значение, так как она является основным фактором вирулентности *H.influenzae* [132]. Капсула *H.influenzae* типа *b* (*Hib*) состоит из полирибозилрибитолфосфата (ПРФ), то есть содержит в качестве мономера пентозу (рибозу) в отличие от других типов, содержащих гексозу, что,

вероятно, и определяет более высокую вирулентность, так как защищает микроорганизм от фагоцитоза, опсонизации и комплемент опосредованного лизиса [305]. Бескапсульные штаммы обозначаются как серологически нетипируемые [28]. Большинство неинвазивных инфекций (синуситы, отиты, бронхиты) вызывается бескапсульными штаммами, для которых основным фактором вирулентности является наличие протеина Р2 наружной мембраны. В патогенезе пневмонии важную роль играют протеаза, разрушающая IgA1, и цилиотоксин [229].

Оценка патогенетического значения основных пневмотропных возбудителей возможна при анализе их фенотипов, формирующихся в результате эволюции и под воздействием различных факторов. В связи с этим мы считали необходимым изучение фенотипов *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и других клинических и носоглоточных условно-патогенных микроорганизмов, изолированных у детей, в составе ко-инфекции при пневмонии у детей.

Важным фактором колонизации и персистенции возбудителя в организме хозяина является продукция бактериями секретиремых субстанций, инактивирующих факторы иммунитета. Лизоцим – один из ведущих факторов местного иммунитета [22]. Этот фермент обладает бактерицидной активностью и присутствует во многих клетках, тканях и секреторных жидкостях организма – в лейкоцитах, слюне, слезной жидкости. Способность бактерий специфически инактивировать лизоцим определяется как антилизоцимная активность. В литературе указывается на преобладание антилизоцимной активности у грамотрицательных бактерий и редкое выявление этого признака у грамположительных [24].

Одним из существенных факторов патогенности микроорганизмов считают наличие у бактерий антиинтерфероновой активности (АИА) вследствие выработки фермента, разрушающего интерферон [23]. Интерферон является одним из ведущих защитных факторов местного неспецифического иммунитета дыхательных путей в ответ на внедрение

вирусной инфекции [146]. Наиболее часто описывают наличие антиинтерфероновой активности у грамотрицательных бактерий [23, 146]. Разрушение интерферона АИА-активными *E.coli*, снижает антивирусную защиту, обеспечивая пролиферацию вирусов, предшествующих бактериальной инфекции и облегчает инвазию *E.coli* и развитие бактериальной инфекции.

В последние годы с расширением возможностей генетических исследований и появлением новых методов определения факторов вирулентности и патогенности, генов резистентности условно-патогенных микроорганизмов появляется перспектива выяснения их этиологического значения в формировании ко-инфекции в пульмонологии [86, 234, 250, 276]. Как показали работы Н. А. Коровиной и соавт., Г. Я. Медведевой и соавт., Л. К. Катосовой и соавт. микробиологические свойства условно-патогенных микроорганизмов, колонизирующих верхние дыхательные пути и участвующих в ко-инфекции при формировании внебольничной пневмонии у детей влияют не только на характер течения заболевания, но и на эффективность антимикробной терапии [69, 84, 161]. Патогенность грамотрицательных бактерий определяется наличием эндотоксинов, высвобождающихся при гибели клетки, колонизация тканей сопровождается продукцией энтеротоксинов и цитотоксинов. Капсула *K.pneumoniae* и *P.aeruginosa* защищает бактерии от фагоцитоза и обеспечивает этим их патогенность, кроме того экзотоксин А синегнойной палочки обладает цитотоксическим действием на лейкоцидин, гемолизины, коагулазу, эластазу [111].

Одним из факторов защиты паразита от хозяина является его резистентность к антимикробным препаратам. Современная медицина активно использует химиопрепараты для эрадикации возбудителя в случае развития бактериальной инфекции, однако их бессистемное использование при отсутствии показаний привело к стремительной селекции резистентных штаммов микроорганизмов.

Нарастающие в последние годы темпы формирования резистентности пневмотропных возбудителей к антимикробным препаратам, как у клинических штаммов, то есть изолированных из воспалительных очагов при респираторной патологии, так и у носоглоточных, выделенных от носителей, являются глобальной проблемой [63, 64, 156, 160, 164, 173, 187, 302]. Резистентность к антимикробным препаратам является одним из механизмов выживаемости бактерий и сохранения вида. Существует даже мнение, что резистентность можно отнести к факторам вирулентности бактерий, которые могут определять презентацию инфекции [216].

Основной возбудитель пневмонии *S.pneumoniae* длительное время сохранял чувствительность к пенициллинам и другим β -лактамным антибиотикам [64, 168]. В последние годы у *S.pneumoniae* было показано прогрессивное нарастание устойчивости к антимикробным препаратам [181]. С 90-х годов 20 века во многих странах мира наблюдается рост устойчивости циркулирующих среди населения пневмококков к пенициллину [156, 205, 245], а также к макролидам [200, 288], триметоприму и тетрациклину. [63, 224]. Показатели резистентности пневмококка к антибиотикам в разных регионах мира значительно варьируют: 3–6% – в Швеции, Австрии, Германии, Финляндии, 34% – в США, 47,6% – во Франции и 60% – в Венгрии и Испании [265]. В Сенегале резистентность к пенициллину составила 14% [194], в Бразилии – 21% [255]. В исследовании 2002 года в Японии [246] у здоровых детей умеренно устойчивые и резистентные к пенициллину штаммы *S.pneumoniae* были выявлены в 60,6% (!) случаев. Первое описание нарастания у *S.pneumoniae* МПК пенициллина с 4,0 до 16,0 мг/л, связанное с модификацией гена ПСБ 1a относится к 2002 году, штаммы принадлежали к 14 серотипу и были выделены в Австралии у больных детей с рецидивирующей пневмонией и хроническим бронхитом [236]. Для клинических штаммов пневмококка характерна множественная лекарственная резистентность [8, 134, 274]. Эритромицин-резистентные штаммы пневмококка были впервые выявлены в 1967 году, однако, до конца

80-х годов это не имело клинического значения. В связи с нарастающей пенициллинрезистентностью увеличилась частота назначения макролидов. Однако их эффективность в целом оказалась невелика при пневмококковых инфекциях, так как пенициллинрезистентные пневмококки в 41% случаев резистентны и к эритромицину и другим 14 и 15-членным макролидам (кларитромицин), за исключением 16-членных макролидов (джозамицин и спирамицин) и кетолидов [230].

Отмечена связь резистентности с определенными серотипами. Так у серотипа 6С выявленного в США у 22 из 60 (36,7%) клинических изолятов *S.pneumoniae* установлена полирезистентность к пенициллину, эритромицину и триметоприм-сульфаметаксазолу [224]. В Японии 26,3% пневмококковых изолятов из среднего уха были устойчивы к пенициллину [258]. Выделяемые серотипы у детей с ВП в Бразилии 14 и 6В, 19 и 23 чаще принадлежат к резистентным штаммам [262, 283]. Сообщается о распространении резистентности пневмококка к хинолонам и карбапенемам [212, 232] и выявлении мультирезистентных штаммов пневмококка в Канаде [320].

Исследования российских ученых за 15-летний период с 1980 по 1996 гг. установили, что в отношении *S.pneumoniae* были высокоактивны все пенициллины, макролиды, линкомицин, рифампицин и цефалоспорины [136, 139]. Дальнейшие многоцентровые исследования (проект ПеГАС I-III) показали сохранение этой ситуации в России до настоящего времени [64]. В литературе последних лет сообщается о нарастании и широком диапазоне уровней резистентности пневмококка к бета-лактамам антибиотикам [41, 69, 97, 213, 241]. Отмечают рост числа выявления полирезистентных штаммов пневмококка в разных регионах РФ [64, 134]. Главной движущей силой в распространении резистентности является массовое применение антибиотиков, прежде всего по таким показателям, как респираторные инфекции у детей [64, 127].

Чувствительность к антибиотикам *H.influenzae*, второго по значимости в этиологии бронхолегочных заболеваний микроорганизма, различается в разных регионах [261, 308]. Бета-лактамазная активность бактерий является

одним из важнейших механизмов резистентности бактерий к антибиотикам, содержащим в своей структуре бета-лактамно кольцо. Основными препаратами, используемыми в терапии инфекций, вызванных *H.influenzae* у детей, являются β -лактамы антибиотики. Резистентность *H.influenzae* к β -лактамам прежде всего связывают с продукцией β -лактамазы [309]. Такие штаммы чувствительны к ингибиторозащищенным β -лактамам. Резистентность *H.influenzae* к ампициллину в Японии у носителей достигает 37,2% [209], в Испании – 24,5% [185]. Показатели частоты обнаружения беталактамаза-продуцирующих штаммов варьируют в США от 20 – 35% [259], во Франции составляют – до 60% случаев [280]. Значительная часть резистентности связана с мутациями гена ПСБ с высокой вероятностью горизонтальной передачи резистентности [112]. Штаммы *H.influenzae* с измененной мишенью действия β -лактамных антибиотиков (ПСБ), так называемые BLNAR (БЛНАР) – β -лактамазонегативные ампициллино-резистентные штаммы, устойчивы к ингибиторозащищенным антибиотикам. Резистентность к фторхинолонам у *H.influenzae* невысока, однако есть сообщения о выделении резистентных штаммов у пожилых пациентов [318]. Сообщают о высоком уровне регистрации полирезистентных штаммов нетипируемых капсульных *H.influenzae*, принадлежащих к серотипу f [185], вызывающих тяжелые инвазивные инфекции [319]. Большинство циркулирующих штаммов *H.influenzae* чувствительны к амоксициллин-клавулату и фторхинолонам и резистентны к макролидам [259].

Исследования в России Л.С. Страчунского с соавт. [112, 133], В.К. Таточенко с соавт. [137, 140] показали, что чувствительность к антибиотикам как капсульной, так и безкапсульной *H.influenzae* сохранялась до 1996 г. на достаточно высоком уровне. Так, к ампициллину, эритромицину и азитромицину чувствительны соответственно 92%, 77% и 98% штаммов, к доксициклину и тетрациклину – 91–96 %. Чувствительность ко всем аминогликозидам, цефалоспорином 2 и 3-го поколений, рифампицину составляет 97–100%. *H.influenzae* малочувствителен к

линкомицину, оксациллину, олеандомицину; рокситромицин и мидекамицин подавляют рост только 35-50% штаммов этого возбудителя. Согласно данным Р.С. Козлова с соавт. [61], полученным при исследовании в Москве, Смоленске и Ярцево в 1998 г., в рамках проекта ПеГАС-I, продукция β -лактамаз для *H.influenzae* пока не является существенной проблемой: резистентность к ампициллину составила 2,3%. Наибольшее значение имеет резистентность *H.influenzae* к ко-тримоксазолу, которая составила 20,9% и возросла к 2005 году до 29,8% штаммов России. Резистентность к азитромицину в 2004-2005 гг. снизилась до 1,5%, что объясняют уменьшением назначения макролидов в период конца 90-х годов [28].

До настоящего времени *S.pyogenes*, вызывающий пневмонию у детей 2-7 лет [140] высокочувствителен к пенициллину и другим β -лактамным антибиотикам [112]. По данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I (1999-2005 гг.), включившего 786 штаммов из 16 городов России, в 100% случаев установлена чувствительность пиогенного стрептококка к пенициллину, фторхинолонам, линезолиду, телитромицину и ванкомицину, в 98% – к мидекамицину, спирамицину и клиндамицину [9]. Повышены уровни устойчивости к эритромицину до 13%, азитромицину до 14% и кларитромицину до 8%. В разных регионах мира резистентность к макролидам превышает 30% и составляет наиболее значимую проблему [112]. К тетрациклину устойчивы от 29% до 69% штаммов, изолированных в разных регионах России.

M. catarrhalis, редко вызывающая пневмонию (чаще регистрируют локальные инфекции носоглотки) чувствительна к макролидам, цефалоспорином, аминогликозидам, рифампицину и малочувствительна к пенициллинам (кроме амоксициллина/клавуланата) [8, 31, 123].

В последние два десятилетия существенно возросло значение грамположительных микроорганизмов в этиологической структуре инфекций в стационаре [164]. К проблемным коккам относят стафилококки и энтерококки, потенциальные патогены госпитальной инфекции.

При ВП *S.aureus*, как возбудитель инфекции, актуален у детей первых месяцев жизни. В течение последних 10 лет *S.aureus* проявляет высокую резистентность к метициллину [315]. Метициллин резистентные *S.aureus* (*MRSA*) выявляют из различных биотопов организма: с частотой до 38,1% из гемокультур [8, 177], в 42,9% у здоровых носителей в детских организованных коллективах в Японии [246]. Активность в отношении стафилококка проявляют линезолид, ванкомицин и мупирацин, фузидиевая кислота и ко-тримоксазол [186]. Высокая устойчивость у нозокомиальных штаммов *S.aureus* отмечается к линкозамидам (до 60%), макролидам (53%), тетрациклинам (58%), фторхинолонам (до 75%), аминогликозидам (54%) и хлорамфениколу (46%) [112].

Отмечен рост числа резистентных к ванкомицину, хинолонам и ампициллину штаммов *Enterococcus faecium* [164], связанных с распространением клональных комплексов 17 (CC17) и присутствием у большинства изолятов поверхностных белков (ESP) [306].

Энтеробактерии проявляют высокую резистентность к β -лактамным антибиотикам [73]. Выявлена достаточно редкая резистентность *Klebsiella pneumoniae* к карбапенемам [49, 292]. В Китае описан фермент CMY-2-Туре AmpC β -Lactamase, обуславливающий резистентность *E.coli* и *Klebsiella spp.*, ассоциированный с плазмидами [240].

Уровни резистентности возбудителей пневмонии у детей в Хабаровском крае не изучались, в связи с этим оценка резистентности *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и других пневмотропных микроорганизмов входила в задачи исследования.

4. Этиология внебольничных пневмоний и методы ее верификации

В Дальневосточном Федеральном округе этиология и клиническое течение пневмоний изучается преимущественно у взрослого населения [39, 82, 94], в том числе в организованных коллективах (воинские части). По

данным И.М. Давидович и соавт. [39] пневмококковая этиология ВП у военнослужащих по призыву составила 62,8%. Исследованиями О.В. Молчановой [94] установлен спектр возбудителей у взрослых госпитализированных больных ВП, характеризующийся ростом грамотрицательных возбудителей у пожилых пациентов [94] и резистентностью к антимикробным препаратам циркулирующих возбудителей.

Несмотря на очевидную важность этиологической верификации диагноза пневмонии, этот раздел нередко игнорируется в части научно-исследовательских работ, посвященных пневмонии у детей [117]. Имеются единичные литературные данные о микробном спектре возбудителей пневмонии у детей в Хабаровском [59] и Приморском краях [129, 143], в связи с чем исследования в этой области представляют особый интерес и составили одну из задач нашей научной работы.

Пневмония является острым инфекционным заболеванием легочной паренхимы, диагностируемым по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, рентгенологически подтвержденным инфильтративными изменениями. Последнее условие является «золотым стандартом» диагностики и позволяет исключить пневмонию из круга состояний, иногда трактуемых как пневмония (ОРВИ, бронхит и др.) [76, 139, 153, 154]. Пневмония в МКБ-10 кодируется в рубриках J13-J18 в зависимости от этиологии (10 пересмотр МКБ) [85]. Этиологический подход в диагностике и классификации является определяющим [296].

Этиология пневмоний разного происхождения и течения существенно различается по преобладающим возбудителям и их антигенным (серологическим) вариантам [31, 56, 297, 300]. В этиологической структуре внебольничных бактериальных пневмоний доминирующее место принадлежит *S.pneumoniae* [2, 5, 33, 40, 64, 139, 143, 161, 203, 210, 244, 254, 303]. Среди пневмоний, осложненных плевритом и/или деструкцией легочной ткани у детей, преобладают пневмонии, обусловленные

пневмококком [56, 140, 184, 290, 303]. Пневмококковая этиология пневмоний преобладает в развитых странах, а стафилококковая – в развивающихся [219, 225]. Основным предиктором пневмококковой пневмонии считают вирус гриппа *A (H1N1)* [226]. Описывают причастность риносинцитиальной, риновирусной и метапневмовирусной инфекции к формированию пневмококковой пневмонии [106, 161, 227].

Вторым по значимости в этиологии болезней органов дыхания у детей считают *H.influenzae*, но в этиологии острых пневмоний этот микроорганизм занимает незначительное место [56, 140, 154]. Инвазивные инфекции, особенно менингит и эпиглотит, преимущественно вызываются штаммами *H.influenzae* серотипа *b (Hib)* и имеют гематогенное происхождение. Низкая частота развития инвазивных инфекций у детей первых двух месяцев жизни обусловлена наличием материнских антител к полирибозилрибитолфосфату (ПРФ). С ростом популяции людей, обладающих антителами к ПРФ, уменьшается и частота инвазивных инфекций [259].

Инвазивный воспалительный процесс в легких вызывается преимущественно штаммами *Hib* [30, 56, 140, 185, 259, 318], с которыми ассоциируют тяжелые формы заболевания [35, 54, 130, 144, 180, 255, 287]. Частота внебольничных пневмоний, вызванных *Hib* инфекцией, по данным разных авторов, колеблется от 10% – 14,4% [255, 287, 316] до 21,2% случаев [54] у детей в возрасте до 1 года. По данным ведущих отечественных ученых частота острых пневмоний, вызванных *Hib*, не превышает 5% и имеет зависимость от возраста, встречаясь преимущественно у детей до 3 лет [56].

По мнению отечественных исследователей [56, 137, 153] бескапсульные серологически нетипируемые штаммы *H.influenzae (NTHi)* чаще причастны к хронической бронхолегочной патологии [38, 103], острым отитам и конъюнктивитам. Нетипируемые *H.influenzae (NTHi)* при хронических бронхолегочных заболеваниях выявляются с частотой 80%, как в монокультуре (50,6%), так и в ассоциациях с пневмококком (27%) [56].

Золотистый стафилококк выявляется в содержимом бронхов гораздо реже и его причастность к воспалительному процессу имеет четкую зависимость от возраста пациентов [140]. Стафилококковая этиология пневмоний, осложненных плевритом, встречается преимущественно у детей до 1 года [56, 121, 137].

Streptococcus pyogenes или β -гемолитический стрептококк группы А (СГА) в редких случаях вызывает пневмонию у детей старше 4-5 лет [137].

В микробном пейзаже содержимого бронхов у больных с внебольничной пневмонией раннего возраста встречаются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [56, 121]. Часть авторов ассоциируют данный факт с нарушениями микробиоценоза дыхательных путей или развитием нозокомиальной бронхолегочной инфекции [140]. Изучение этиологии внутрибольничных пневмоний у детей показало связь выявления грамотрицательной микрофлоры с предшествующей антибактериальной терапией [56]. В микробном пейзаже у таких больных преобладают *K.pneumoniae* и *E.coli*. У детей, не леченных антибиотиками (обычно на фоне ОРВИ), нозокомиальная (госпитальная) пневмония, развившаяся в стационаре, имеет пневмококковую этиологию [139].

Анаэробная этиология пневмоний у детей встречается редко (не более 3% случаев) и обусловлена какими-либо инвазивными вмешательствами (бронхоскопией, дренированием плевральной полости у больного с аэробной этиологией пневмонии) [56, 140].

Определенное место в этиологии пневмоний занимают бактерии рода *Mycoplasma* (*M.pneumoniae*) и родов *Chlamydia* (*C.trachomatis*) и *Chlamydophila* (*C.pneumoniae*), вызывающие так называемые «атипичные пневмонии» [6, 12, 29, 77, 107, 114, 161].

Микоплазменная инфекция занимает наибольшую долю в структуре возбудителей пневмоний, ассоциированных с атипичными возбудителями, от 10 до 20% у взрослых и детей [12, 114, 140]. Согласно «Определителю

бактерий Берджи» *Mycoplasma* относится к роду очень мелких плеоморфных грамотрицательных бактерий без клеточной стенки [98, 111], характеризуется самыми мелкими по размерами среди внеклеточно культивируемых патогенных микроорганизмов. Малый размер генома (около 500 нм, наименьший у прокариот) обуславливает ограниченность биосинтетических возможностей и высокие требования к условиям культивирования. Это уникальные мембранные паразиты, способные к длительной персистенции: прочно связываясь с мембраной инфицированной эукариотической клетки, микоплазмы «ускользают» от фагоцитов. Отсутствие клеточной стенки делают их недоступными для бета-лактамов антибиотиков [12]. Микоплазменные пневмонии встречаются чаще у детей школьного возраста [95, 96, 150], нередко в виде семейных и школьных групповых вспышек. Это согласуется с данными [125] о выявлении высокой частоты внутрисемейной циркуляции этих возбудителей (до 96,6%).

Этиологически значимыми возбудителями атипичных бронхолегочных заболеваний являются облигатно-внутриклеточные грамотрицательные бактерии рода *Chlamydia* и *Chlamydophila*. Ранее известный вид *Chlamydia pneumoniae* (имевший также название TWAR) теперь переведен в состав рода *Chlamydophila* и называется *Chlamydophila pneumoniae*. Из бактерий рода *Chlamydia* наибольшее клиническое значение в бронхолегочной патологии принадлежит виду *C.trachomatis*. Доказано, что разные виды хламидий принимают различную степень участия в этиологии бронхолегочных заболеваний детей различных возрастных групп [96, 150]. *C.trachomatis* может вызывать пневмонии у детей в первом полугодии жизни вследствие их инфицирования в перинатальном периоде [140]. У подростков наблюдали отдельные случаи пневмоний, вызванных *C.pneumoniae* [96, 140]. В настоящее время изучается этиологическая роль этого возбудителя при обострении хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях [115].

Грибы рода *Candida* относят к условно-патогенным микроорганизмам, они являются нормальными обитателями полости ротоглотки и нередко их выделяют из мокроты и бронхиального содержимого у детей с пневмонией в количестве 10^{2-3} КОЕ/мл в комплексе с индигенной микрофлорой при контаминации исследуемого материала. Выявление грибов в более высоких количествах или в монокультуре ассоциируют с наличием вторичного иммунодефицита. Лечение антибиотиками, цитостатическая терапия усугубляет обсемененность и колонизацию слизистой оболочки ротоглотки грибами рода *Candida*. Наименьший уровень колонизации грибами отмечается после применения макролидов [112].

Большинство исследователей предикторами бактериальной инфекции органов дыхания считают вирусы [27, 66, 87, 102, 140, 161, 162, 218, 282].

Иммуносупрессивное действие вирусов, особенно сезонного вируса гриппа *A(H1N1)*, способствует колонизации дыхательных путей пневмотропной микрофлорой и проникновению их в нижние отделы дыхательной системы [165]. Вирус гриппа значительно снижает антиинфекционную резистентность организма пациента и способствует развитию вторичных бактериальных инфекций, в том числе вызывает развитие осложненных форм пневмококковой пневмонии [214, 298].

Исследования Л.К. Катосовой с соавт. свидетельствуют о необходимости изучения и других видов респираторных вирусов, в частности вирусов семейства *Pneumoviridae* [161].

Вирусы гриппа на протяжении XX столетия демонстрировали высокий потенциал изменчивости и продолжают эволюционизировать, что сопровождается постоянным появлением новых антигенных вариантов, вызывающих ежегодные эпидемии [13]. Появление штамма вируса гриппа *A/H1N1/2009/*, считавшегося высокопатогенным, привело к объявлению пандемии, по заключению экспертов ВОЗ 11.06.09 [78, 199]. По состоянию на 28.09.09 количество лабораторно подтвержденных случаев заболевания людей, вызванных так называемым пандемическим вирусом гриппа

A/H1N1/2009/ составило 300 000 в 161 стране мира, включая более 4000 случаев с летальным исходом [102]. В июне – августе 2009 года началось распространение данного вируса в России [78].

В апреле 2009 года в Мексике, а также в американских штатах Калифорния и Техас была зарегистрирована инфекция новым вирулентным вирусом гриппа *A(H1N1)v*, генетический состав которого ранее не регистрировали среди вирусов свиней и людей [192, 199]. В связи с распространением нового вируса в нескольких странах мира, необычными вспышками ОРВИ и тяжелых пневмоний [172], возрастанием показателя смертности до 1% (на порядок выше в сравнении с сезонным гриппом) ВОЗ объявила о пандемии гриппа 11.06.09 [199]. В России инфицирование людей вирусом *A(H1N1)v* началось с 27 апреля 2009 г. [78, 102, 159].

По данным Управления Роспотребнадзора по Хабаровскому краю начало эпидемического подъема гриппа зарегистрировано с 42 недели 2009 года (12 октября). Пик заболеваемости пришелся на 44 неделю (26 октября), когда было зарегистрировано максимальное число заболевших (21298 человек), а уровень эпидемического порога был превышен в 2,8 раза. На 49 неделе (30 ноября) уровень заболеваемости достиг пороговых показателей. В целом по краю длительность эпидемического неблагополучия составила 8 недель. За период эпидемии (октябрь-ноябрь) в крае переболело 8,6% населения, что в 3,9 раза выше уровня эпидемического сезона 2008-2009 гг. (2,2%). Всего за ноябрь – декабрь 2009 года зарегистрировано 1963 случая внебольничных пневмоний. Удельный вес детей, среди заболевших пневмониями, составил 65,8% (1291 случай), что составляет 0,5% детского населения Хабаровского края, из них госпитализировано 47%.

По данным Роспотребнадзора по Хабаровскому краю при проведении в этот период исследования мазков носоглотки заболевших ОРВИ детей методом ПЦР в 52,5% случаев был выделен геном высокопатогенного штамма вируса гриппа *A/H1N1/swl/* (swine-like, имеющий свиное происхождение). В соответствии с письмом Федеральной службы по надзору

в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 02.11.2009 № 01/16328-9-27 «О внедрении методических рекомендаций по сигнальному надзору за гриппом и ОРВИ» Хабаровский край был определен как территория, в которой будет проводиться сигнальный надзор за гриппом и ОРВИ в системе Европейского Регионального Бюро ВОЗ. Наши исследования по мониторингу циркуляции респираторных вирусов были проведены в рамках этой программы и продолжаются в настоящее время.

Несмотря на внедрение современных методов лабораторного выявления этиологического фактора – возбудителя заболевания, этиологическая верификация пневмоний представляет значительные трудности [127]. Существенным затруднением в определении этиологической роли основных пневмотропных микроорганизмов является их принадлежность к условно-патогенным микроорганизмам, транзиторно колонизирующим эпителиоциты слизистой оболочки носоглотки [237].

Основным методом диагностики является классический бактериологический метод. Несмотря на сформулированные еще в 1985 году Л.А. Вишняковой [163] критерии диагностического значения выявления пневмотропных микроорганизмов из биологических жидкостей больного пневмонией, существуют еще и трудности интерпретации получаемых результатов, особенно у детей. В первую очередь затруднены сроки забора материала на исследование. Обычно больные поступают в стационар позже 4–5-го дней заболевания, когда исследование крови на наличие возбудителя мало информативно. На амбулаторном этапе лечения бактериологическое исследование, как правило, не проводится. Существенным фактором, положительно влияющим на качество получаемых результатов бактериологической диагностики, является использование стандартизованных питательных сред [65, 196], качественных транспортных сред [286]. Основными критериями для суждения об этиологическом значении выделенного из трахеального аспирата микроорганизма служат: принадлежность его к пневмотропным агентам, количественная оценка

содержания в 1мл биоматериала, равная 10^{5-6} КОЕ/мл и более для аспирата или 10^4 КОЕ/мл для бронхоальвеолярного смыва, оценка его фенотипических свойств, включая чувствительность к антимикробным препаратам и наличие признаков вирулентности [163]. Поскольку фенотипические характеристики выделяемых штаммов *S.pneumoniae* могут значительно различаться, не исключается вероятность ошибочной диагностики. Точность идентификации *S.pneumoniae* значительно повышает использование генетических методов [284].

Использование генетических методов для выявления фрагмента ДНК возбудителей значительно расширило спектр и частоту выявления пневмопатогенов [82, 178, 231, 284, 285, 293], в том числе ДНК живых бактерий [295]. Подчеркивается необходимость использования метода ПЦР в реальном времени [208, 228, 235, 239]. Диагностическая ценность метода ПЦР в реальном времени заключается в том, что происходит регистрация процесса размножения одного из патогенов и замещение им другого микроорганизма, не играющего этиологической роли. Чувствительность и специфичность метода ПЦР в реальном времени составляет соответственно 97,2% и 60,9% [176].

Эффективно и целесообразно для своевременного и быстрого назначения антимикробной терапии выявление ДНК бактерий в культуре крови [235, 264]. Детекция гена пневмолизина *S.pneumoniae* методом ПЦР в сыворотке крови детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией наиболее эффективна при исследовании до начала или не позже 48 часов после начала применения антибактериального лечения и достигает 83,3% у детей с положительным результатом выделения пневмококка и 71% у детей с отрицательной гемокультурой [247]. Ряд исследователей указывает на малоинформативность метода выделения гемокультуры у детей из-за низкой частоты положительных результатов – 0,8% [227]. В то же время установлено, что у взрослых пациентов с пневмококковой пневмонией в 20-30% случаев наблюдается транзиторная бактериемия, в 60–87% случаев

являющаяся источником инфекции в легочной ткани [16, 17]. Раннее применение метода выделения гемокультуры (в первые часы и сутки заболевания) может существенно повысить уровень диагностики [312].

Существуют проблемы идентификации устойчивых к оптохину штаммов пневмококка. В разных регионах мира [189], в том числе и в России [81, 143], такие штаммы регистрируют с частотой до 20% случаев. В этиологической диагностике пневмоний важно правильно оценить принадлежность выделенного штамма к инвазивному процессу в легких, поскольку при высоком уровне носительства *S.pneumoniae* возможна контаминация образца носоглоточным штаммом. Генетические исследования методом ПЦР, без использования современной методики ПЦР в реальном времени, не позволяют достоверно различить клинические и носоглоточные штаммы возбудителя [208].

Хроматографический метод индикации пневмококковой инфекции в образцах мочи у детей по одним данным оказался мало приемлемым, поскольку не были выявлены различия в показателях у детей с пневмонией и без нее, что объясняется высоким уровнем носительства пневмококка [263], по другим – является весьма перспективным [222]. В то же время у взрослых быстрый и простой в выполнении тест определения в моче С-полисахаридного антигена *S.pneumoniae* считается высоко специфичным и чувствительным, дополняющим традиционные исследования [191]. Однако обнаружение антигена пневмококка хроматографическим методом в плевральном экссудате у детей достигает 69% [276], что значительно повышает его диагностическую ценность.

Совершенствование методов детекции возбудителей в настоящее время, применение MALDI TOF типирования и секвенирования существенно расширяет диагностические возможности лабораторий.

Диагностика микоплазменной и хламидийной инфекции долгое время была возможна только в условиях специализированных лабораторий из-за сложностей культивирования возбудителей. Материалом для исследования

при пневмонии служат мокрота и трахеальный аспират. Современный и высокочувствительный метод ПЦР с высокой степенью достоверности позволяет верифицировать этиологию «атипичных» респираторных заболеваний [96, 114]. Доказано, что определение ДНК *M.pneumoniae* в зеве может быть использовано как критерий диагностики респираторного микоплазмоза [95].

Итак, этиологическая диагностика пневмоний является необходимым условием стандарта обследования и лечения больного. Несмотря на очевидные успехи молекулярно-биологических методов диагностики возбудителей, бактериологические исследования необходимы для оценки фенотипов, факторов патогенности и резистентности ведущих пневмопатогенов *S.pneumoniae*, *H.influenzae*.

5. Неспецифические факторы защиты при внебольничной пневмонии у детей

В сложных взаимоотношениях человека и экосистемы наиболее точным барометром является иммунологическая реактивность, поддерживающая гомеостаз организма [42, 46, 47, 53, 58, 59, 75, 83, 99, 131, 158, 175, 304, 314]. Гомеостаз макроорганизма является основой его жизнедеятельности и поддерживается сложными механизмами, одним из которых является барьерная функция защиты от чужеродных агентов [50, 197, 200].

Анатомическое и функциональное строение дыхательных путей способствует защите ткани легких от проникновения чужеродных агентов, в том числе бактерий. У здоровых людей дыхательные пути дистальнее гортани стерильны. Носовая полость, носоглотка, гортань с голосовым аппаратом, трахея с бронхами обеспечивают своеобразную динамику воздушного потока: то турбулентное, то ламинарное движение, что ведет к оседанию частиц, содержащихся в воздухе, на стенках дыхательных путей

[128, 140]. Частицы удаляются с помощью чихания и кашля. Реснитчатый эпителий, выстилающий дыхательные пути от гортани до терминальных бронхиол, осуществляет мукоцилиарный клиренс.

Собственная микрофлора верхних дыхательных путей (микробиота) тесно взаимодействует с иммунной системой, прежде всего, с лимфоидной тканью глоточного кольца, небной миндалины, осуществляющих местную противoinфекционную защиту [122]. Лимфоэпителиальная глоточная система обладает выраженной лимфопоэтической функцией, участвуя в пролиферации и дифференциации В-клонов лимфоцитов для слизистой оболочки респираторного тракта. Здесь они осуществляют местную продукцию IgA и IgM. В небной и глоточной миндалинах имеются фолликулы с герминативными центрами, представляющими В-зону и относящиеся к тимус независимым структурам миндалин. Т-лимфоциты сосредоточены в экстрафолликулярной зоне миндалин и являются тимус-зависимой клеточной структурой. Защитную функцию выполняет так называемый лимфоэпителиальный симбиоз – петлистая сеть эпителиоцитов слизистой оболочки носоглотки и миндалин в комплексе с лимфоцитами, мигрирующими из общего кровотока. В условиях целостности эпителиального покрова лимфоциты, мигрируя между эпителиальными клетками создают «каналы», обеспечивающие контакт лимфоидной ткани с внешней средой и дозируют антигенную нагрузку на лимфоидный аппарат, необходимую для защиты респираторного тракта [122]. В условиях нарушения целостности эпителия, особенно при вирусной инфекции, происходит нарастание антигенной нагрузки. В литературе имеются единичные сообщения о том, как взаимодействуют в этот момент компоненты микробиоты респираторного тракта и каким образом условно-патогенные пневмотропные микроорганизмы получают селективное преимущество в отношении накопления биомассы до критического порога, с развитием в дальнейшем инвазивного процесса [24, 36].

В реализации ответной реакции здорового и больного организма участвуют одни и те же системы – управления (ЦНС, гормональная, иммунная), гомеостаза или жизнеобеспечения (сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, выделительная), а также структурные образования органного, тканевого, клеточного, субклеточного уровней [4, 7, 109, 124]. В основе воспалительных респираторных заболеваний лежит защитная реакция организма на поступление антигена бактерий при явлениях экспрессии факторов патогенности. Нарушение факторов местной защиты верхних дыхательных путей, клеточных и гуморальных механизмов иммунитета приводят к запуску каскада провоспалительных ферментов и развитию воспаления [20, 53, 140, 154].

Известно, что поддержание гомеостаза микробиоты респираторного тракта осуществляется непосредственно при участии sIgA [83]. Его недостаток приводит к нарушению лимитирующей функции иммунной системы по отношению к колонизационной способности представителей нормальной микрофлоры эпителиоцитов слизистой оболочки верхних дыхательных путей [58, 86]. Эти механизмы активно изучаются, существует неоднозначная трактовка иммунопатологических процессов при разных формах воспаления [53].

Таким образом, важной составной частью концепции формирования пневмонии у детей является оценка роли местного и системного иммунитета. Это послужило основанием для исследования состояния факторов иммунной защиты детей с пневмонией.

6. Клиническое течение внебольничных пневмоний у детей в зависимости от этиологии

В зависимости от этиологии и возраста больных клиническая картина пневмонии существенно отличается [121, 139, 154]. Наиболее уязвима группа

детей в возрасте 1–3 года. Клинические проявления пневмонии часто связаны не только с биологией возбудителя, но и с такими факторами как возраст, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, состояние преморбидного фона. В связи с этим, в литературе неоднозначно трактуется практика разделения внебольничных пневмоний на типичные и так называемые «атипичные» [153]. В то же время разделение по этиологическому признаку позволяет адекватно оценить предполагаемую этиологию пневмоний при наличии рентгенологического подтверждения заболевания, которое является основным критерием постановки диагноза пневмонии и относится к категории доказательств группы А.

Клинические симптомы внебольничной пневмококковой пневмонии у детей на современном этапе отличаются от классических, описанных в руководствах по пульмонологии [153]. В доступной литературе мы не встретили современных публикаций с описанием таких симптомов пневмококковой пневмонии у детей как, выраженный токсикоз с ознобами и гипертермией, «опеченение» пораженной доли и наличие «ржавой» мокроты. Современное течение внебольничной пневмонии [121, 140] характеризуется достаточно ярко выраженными симптомами. Отмечается фебрильная лихорадка до 40°C , озноб, боль в груди, одышка, укорочение перкуторного звука, ослабление или усиление дыхания при аускультации. У детей после 7 лет выявляется склонность к двустороннему процессу, вовлечение плевры в воспалительный процесс. Реже эти симптомы встречаются у детей до 2-х лет. Описывают четкую воспалительную картину в гемограмме [140] – лейкоцитоз выше $20 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ более 25-30 мм/час. Обращается внимание на учащение появления стертых клинических форм заболевания и выраженный полиморфизм клинической картины пневмококковой пневмонии у детей [150]. Несомненно, как указывают отечественные исследователи Л.К. Катосова [56] и А.В. Мартынова [82], в развитии воспалительного процесса высока роль разных серологических вариантов пневмококка.

Инвазивными свойствами обладают лишь небольшая часть сероваровариантов, часть которых циркулирует в общей популяции населения земного шара, другая – регистрируется с большей или меньшей частотой в разных регионах [209, 257, 299, 313]. Таким образом, в разных регионах, пневмококковая пневмония у детей, может отличаться своеобразием клинического течения, зависящего от биологических свойств циркулирующего и доминирующего варианта возбудителя.

Внебольничные пневмонии, ассоциированные с гемофильной инфекцией имеют широкий диапазон клинических проявлений, среди которых наиболее тяжелые формы вызываются *H.influenzae* типа *b*. Они характеризуются выраженной интоксикацией, кардиоваскулярными нарушениями, дыхательной недостаточностью, длительным течением и осложнениями по типу плеврита до 7,8% случаев и деструкцией легочной ткани до 1,9% случаев. Рентгенологически выявляются массивные инфильтрации, чаще односторонние (76,83%) в нескольких сегментах легких [54].

Полиэтиологичность пневмонии и частая ко-инфекция затрудняют интерпретацию клинических симптомов заболевания у детей с позиции предположительной этиологии возбудителя, для выбора стартовой антибактериальной терапии [137].

В связи с вышеизложенным нами проведена интегральная оценка внебольничной пневмонии у детей с целью обоснования возможного прогнозирования этиологии пневмонии.

Концепция нашего исследования заключается в разработке схемы прогноза этиологии пневмоний у детей в ранние сроки заболевания, до получения результатов бактериологического исследования, **основанной на оценке динамичной биосистемы «микробиоценоз – макроорганизм»**, что способствует своевременному назначению этиотропной антимикробной терапии и повышает вероятность благоприятного исхода заболевания.

Объектом нашего исследования являлись микроорганизмы, колонизирующие биотоп носоглотки, вызывающие внебольничную пневмонию у детей; дети – носители пневмопатогенов и больные внебольничной пневмонией. Предметом исследования являлись свойства и особенности циркулирования микроорганизмов, вызывающих инвазивные воспалительные заболевания органов дыхания у детей; местный и системный иммунитет, клинические симптомы внебольничной пневмонии у детей.

7. Оценка респираторного микробиоценоза у детей Хабаровского края

7.1 Количественная и качественная характеристика респираторного биоценоза у детей

Биоценоз носоглотки исследовали с определением доминирующих типов микробиоты у детей с хроническим тонзиллитом в фазе ремиссии (n=236), с соматической неинфекционной патологией без признаков носоглоточной и бронхолегочной патологии (n=135), с острым ринофарингитом (n=132), часто болеющих детей (n=67), с внебольничной пневмонией (n=64), с атопией в фазе ремиссии (n=63), с вторичными иммунодефицитными состояниями (n=18).

Носоглоточное носительство *S.pneumoniae* и *H.influenzae* изучали у 365 детей, из них у 178 здоровых, 132 – часто болеющих, 45 – с пневмонией и 10 – с соматическими заболеваниями без признаков респираторной патологии. Среди них группу практически здоровых составили дети из детского сада (n=78), школьники (n=94) и неорганизованные дети из сельского района (n=6). В группу часто болеющих детей включены дети раннего возраста (1-3 лет) из закрытого детского коллектива - дома ребенка (n=132).

Оценку микробиоценоза верхних дыхательных путей проводили путем определения доминирования вида в микробиоте зева и носа с использованием показателя *индекса доминирования D* предложенного И. Балогом (1958), в модификации Симпсона (*IDS*). Индекс отражает

отношение числа особей n_i какого-либо вида к общему числу видов N в биоценозе:

$$D_i = \frac{n_i}{N} = p_i,$$

где N — общее число исследуемых видов, n_i — число особей какого-либо вида, $p_i = \frac{n_i}{N}$ — относительная значимость вида.

Для оценки видового разнообразия видов в биотопе носоглотки мы использовали:

Индексы Симпсона:

$$IDS = \left(\sum_{i=1}^s \frac{1}{n_i^2} \right)^{-1} = \frac{1}{\sum_{i=1}^s p_i^2},$$

придающего большее значение обычным видам. Чем меньше индекс доминирования Симпсона, тем меньше видов в выборке.

Индекс разнообразия видов (доминирования) Маргалефа

$$D_{Mg} = \frac{s}{\ln N},$$

рассчитываемый по отношению числа видов S к общей численности видов в биотопе N .

Индекс Шеннона (энтропии):

$$H' = -\sum_{i=1}^s p_i \ln p_i,$$

интегрирующий число видов и степень их участия в сообществе. Возрастание индекса указывает на возрастание неопределенности и однородности состава видов.

Для оценки показателя выравненности распределения видов использовался индекс Пиелу:

$$e = \frac{1}{\sum_{i=1}^s p_i^2}$$

где $H =$ – показатель общего видового разнообразия Шеннона. Индекс Пиелу дает возможность сравнивать разнообразие у проб с разным числом видов, что удобно для сравнения сообществ разных биотопов. Показатель выравненности позволяет оценить степень «полидоминантности» сообществ. Индекс доминирования Бергера-Паркера:

$$BP = \frac{\lambda^2}{N}$$

где N_{\max} - число элементов самого большого вида. Индекс доминирования Бергера-Паркера отражает численность самого обильно представленного вида в сообществе.

Установлено, что на эпителиоцитах слизистой оболочки носоглотки в составе индигенной флоры вегетируют преимущественно зеленящие стрептококки, непатогенные нейссерии, микрококки, коринебактерии, негемолитические стрептококки (табл. 1).

Преобладающими индигенными микроорганизмами в составе микробиоты носоглотки у детей являются бактерии рода *Streptococcus*. *IDS* стрептококков составил $28,78 \pm 1,2$. На втором месте находится *S.epidermidis*, индекс составил $14,63 \pm 0,87$, на третьем – *Neisseriae spp.* с индексом $12,87 \pm 0,82$, на четвертом – *Corinebacterium spp.*, с индексом $5,85 \pm 0,57$ и *Micrococcus spp.* с индексом $5,91 \pm 0,58$. Другие представители резидентной микрофлоры присутствовали в составе микробиоты носоглотки в незначительных количествах.

Также представлены сравнительные данные по доминированию отдельных видов/родов микроорганизмов в популяции. Все виды стрептококков достоверно чаще колонизировали биотоп зева. Род *Streptococcus* включал преимущественно зеленящие виды. *IDS* зеленящих видов стрептококков микробиоты носоглотки составил $17,38 \pm 0,94$, при этом *IDS* вегетации в полости зева составил $22,67 \pm 1,24$, что в 4 раза выше аналогичного показателя в полости носа – $5,07 \pm 0,98$ ($p < 0,001$). Гемолитические виды стрептококков выявляли в микробиоценозе с *IDS*=

7,07±0,63. Из них *IDS S.pyogenes* был ниже (2,44±0,35), чем индекс других видов гемолитических стрептококков (4,63±0,48).

Таблица 1

Индексы доминирования видов Симпсона в микробиоте носоглотки
в популяции детей

Микроорганизмы (виды, роды, семейства)	Микробиота носоглотки <i>n</i> = 1640		Микробиота полости зева <i>n</i> = 1147		Микробиота полости носа <i>n</i> = 493		Уровень значи- ти α
	абс.	<i>IDS</i>	абс.	<i>IDS</i>	абс.	<i>IDS</i>	
<i>Streptococcus spp.</i>	472	28,78±1,12	419	36,53±1,42*	53	10,75±1,41*	<0,001
<i>S.viridans</i>	285	17,38±0,94	260	22,67±1,24*	25	5,07±0,98*	<0,001
<i>S.anhaemolyticus</i>	45	2,74±0,40	36	3,14±0,51	9	1,83±0,60	>0,05
<i>S.b-haemolyticus</i>	76	4,63±0,51	72	6,28±0,72*	4	0,81±0,40*	<0,001
<i>S.pyogenes</i>	40	2,44±0,38	39	3,40±0,54*	1	0,20±0,20*	<0,001
<i>S.agalactiae</i>	2	0,12±0,07	2	0,17±0,12	0	0+4,81	>0,05
<i>S.pneumoniae</i>	24	1,46±0,29	10	0,87±0,27*	14	2,84±0,75*	<0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	656	40,0±1,21	341	29,73±1,35*	315	63,89±2,16*	<0,001
<i>S.epidermidis</i>	240	14,63±0,87	48	4,18±0,59*	192	38,95±2,21*	<0,001
<i>S.saprophyticus</i>	16	0,97±0,24	7	0,61±0,23*	9	1,83±0,60*	<0,05
<i>S.intermedius</i>	4	0,24±0,12	1	0,09±0,09	3	0,61±0,35	>0,05
<i>S.haemolyticus</i>	1	0,06±0,06	0	0	1	0,20±0,20	>0,05
<i>S.hyicus</i>	6	0,37±0,15	6	0,52±0,21	0	0	<0,05
<i>S.aureus</i>	389	23,7±1,05	279	24,32±1,27	110	22,31±1,88	>0,05
<i>Micrococcus spp.</i>	97	5,91±0,58	70	6,10±0,71	27	5,48±1,02	>0,05
<i>Neisseria spp.</i>	211	12,87±0,82	187	16,30±1,09*	24	4,87±0,97*	<0,001
<i>Corinebacterium spp.</i>	96	5,85±0,57	50	4,36±0,60*	46	9,33±1,31*	<0,001
<i>H.influenzae</i>	7	0,43±0,16	3	0,26±0,15	4	0,81±0,40	>0,05
Из них : <i>Hib</i>	2	0,12±0,07	1	0,09±0,09	1	0,20±0,20	>0,05
<i>H.parainfluenzae</i>	1	0,06±0,06	1	0,09±0,09	0	0	>0,05
<i>M.catarrhalis</i>	5	0,30±0,14	3	0,26±0,15	2	0,41±0,29	>0,05
<i>C.albicans</i>	22	1,34±0,28	18	1,57±0,37	4	0,81±0,40	>0,05
<i>Actinomyces spp.</i>	7	0,43±0,16	6	0,52±0,21	1	0,20±0,20	>0,05
<i>Acinetobacter spp.</i>	11	0,67±0,20	8	0,69±0,25	3	0,61±0,35	>0,05
<i>P.aeruginosa</i>	2	0,12±0,09	2	0,17±0,12	0	0	>0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	10	0,61±0,19	8	0,69±0,25	2	0,41±0,29	>0,05
<i>E.coli</i>	14	0,85±0,23	14	1,22±0,32*	0	0	<0,001
<i>K.oxytoca</i>	5	0,30±0,14	3	0,26±0,15	2	0,41±0,29	>0,05
<i>K.pneumoniae</i>	10	0,61±0,19	8	0,69±0,25	2	0,41±0,29	>0,05
<i>K.ozaenae</i>	2	0,12±0,09	1	0,09±0,09	1	0,20±0,20	>0,05
<i>K.rhinoscleromatis</i>	1	0,06±0,06	1	0,09±0,09	0	0	>0,05
<i>E.cloaceae</i>	7	0,43±0,16	4	0,35±0,17	3	0,61±0,35	>0,05
<i>C.diversus</i>	1	0,06±0,06	0	0	1	0,20±0,20	>0,05
<i>Enterobacteriaceae</i>	40	2,44±0,38	31	2,70±0,48	9	1,83±0,60	>0,05
<i>Bacillus spp.</i>	3	0,18±0,11	0	0	3	0,61±0,35	>0,05

Примечание: *- достоверные различия между средними показателями *IDS* полости зева и носа

Колонизацию *S.pyogenes* и других гемолитических стрептококков, как и всех стрептококков, выявляли преимущественно в зеве. *IDS* у *S.pneumoniae* в микробиоте носоглотки в общей популяции видов был невысоким – $1,36 \pm 0,27$, однако в микробиоте полости носа индекс был достоверно выше, чем в микробиоте зева и составил соответственно $2,79 \pm 0,73$ и $0,79 \pm 0,25$ ($p < 0,05$).

S.epidermidis занимает второе место в составе микробиоты носоглотки, ($IDS = 14,63 \pm 0,87$), но колонизирует преимущественно эпителиоциты полости носа ($IDS = 38,95 \pm 2,21$), достоверно чаще чем полости зева ($IDS = 4,18 \pm 0,87$), ($p < 0,001$). Это расходится с данными К. И. Савицкой [119] о том, что эпидермальные стафилококки преобладают в биотопе зева здоровых людей, и при этом они занимают минимальный объем в микробном пейзаже и только в составе микробных ассоциаций.

Третьими по частоте обнаружения в составе индигенной микрофлоры биотопа носоглотки являются непатогенные виды нейссерий. Всего *IDS* в носоглотке для непатогенных видов *Neisseriae spp.* составил $12,87 \pm 0,82$. Преимущественное доминирование нейссерий, как и стрептококков, установлено в биотопе зева: индекс составил $16,3 \pm 1,09$, тогда как в биотопе носа он был в 4 раз ниже, и составил $4,87 \pm 0,97$.

Непатогенные представители рода *Corynebacterium* колонизировали биотоп носоглотки с $IDS = 5,85 \pm 0,57$. В 3 раза чаще коринебактерии вегетируют в полости носа, чем зева, что совпадает с литературными данными [68, 120]. *IDS* коринебактерий в микробиоте носа и зева соответственно составил $9,33 \pm 1,31$ и $4,36 \pm 0,6$ ($p < 0,001$).

С такой же частотой, как у коринебактерий установлена колонизация микробиоты носоглотки микрококками. *IDS Micrococcus spp.* составил $5,91 \pm 0,58$, а в биоценозах полости носа и зева не отмечено различий.

Было выявлено, что значительную часть биоценоза занимают микроорганизмы рода *Staphylococcus*. Их относят к группе условно-патогенных микроорганизмов, хотя некоторые виды являются

представителями аутохтонной (индигенной) микрофлоры человека и с различной частотой колонизируют основные биотопы человека [90, 91, 119, 126]. В общем пуле вегетирующих видов *IDS* стафилококков составил $40,0 \pm 1,21$, в том числе *IDS* патогенных и гемолитических видов – $24,4 \pm 1,06$, *IDS S.aureus* – $23,70 \pm 1,05$.

Эпителиоциты слизистой оболочки носоглотки неравномерно колонизированы стафилококками. Сравнение показателей в биотопах полости носа и зева показало достоверное ($p < 0,001$) преобладание индекса доминирования рода *Staphylococcus* в микробиоте биотопа носа: $IDS = 63,89 \pm 2,16$ против $24,32 \pm 1,27$ в микробиоте полости зева. Но колонизация видами стафилококков в биоценозах полости носа и зева различается. Так, индигенные виды (*S.epidermidis* и *S.saprothiticus*) занимают преимущественно биотоп носа, а условно-патогенные (*S.aureus*) – с равной частотой колонизируют оба биоценоза (зев и нос).

IDS в носоглотке для всего семейства *Enterobacteriaceae* составил $2,44 \pm 0,35$, и в биотопах зева и носа достоверной разницы в показателях не обнаружено.

Кроме индекса Симпсона, придающего большее значение обычным видам, для оценки видового разнообразия видов в биотопе носоглотки мы считали необходимым использовать, индекс разнообразия видов Маргалефа (d), рассчитываемый по отношению числа видов (S) к общей численности видов (p_i) в биотопе.

Оценки дополнялись показателем Шеннона H' (энтропии) – учитывающим число видов и степень их участия в сообществе. Если в пробе только один вид, то $H' = 0$ (т.е. $S = 1$ и $p_1 = 1$). Если во всех пробах различные виды встречаются одинаково часто, то при «фиксированном» числе видов S более информативной является та проба, у которой критерий H' принимает *наименьшее* значение. Совместно со значением p_i этот критерий позволяет выявить наиболее *значимые* виды. Особенностью

критерия Шеннона является то, что он придаёт большее значение редким видам, чем другие индексы. Если какой-то вид увеличился, а другой уменьшился - энтропия уменьшается. Если количество всех видов микроорганизмов в выборке одинаково, то энтропия большая. Если какие-то виды преобладают, то энтропия уменьшается. Это свидетельствует о том, что именно увеличившийся вид определяет поведение системы. Другими словами можно сказать, что чем меньше энтропия, тем более определена система.

Чтобы выделить составляющую, определяющую степень участия видов, и оценить характер распределения их относительного обилия в сообществе, использовали показатель выравненности - индекс Пиелу (e). Индекс Пиелу позволяет сравнивать разнообразие у проб с разным числом видов, что удобно для сравнения сообществ разных биотопов. Показатель выравненности дает возможность оценить степень «полидоминантности» сообществ.

Индекс доминирования Бергера-Паркера (BP) отражает численность самого обильно представленного вида в сообществе.

Оценка разнообразия и доминирования отдельных групп микроорганизмов – грамположительных, грамотрицательных и неферментирующих бактерий в микробиоте носоглотки у детей показала различие их доминирования в изучаемых биотопах (табл. 2).

Анализ полученных данных показывает, что критерий Шеннона указывает на устойчивое состояние микробиоты полости зева за счет грамположительных микроорганизмов при их меньшем разнообразии (согласно показателю Симпсона), чем грамотрицательных микроорганизмов:

- H' для Грам+ флоры в полости зева составил 1,16,
- для Грам- флоры в полости зева $H' = 0,56$ (то есть в 2 раза ниже), при показателях IDS , равных 0,37 и 0,71 и Маргалефа D_{Mg} , равных 1,69 и 1,28 соответственно.

Показатель Бергера Паркера в зеве, показал наибольшую численность рода *Neisseriae* ($BP=0,69$) среди грамотрицательных микроорганизмов, а рода *Streptococcus* ($BP=0,468$) – среди грамположительных и рода *Acinetobacter* - среди неферментирующих бактерий – ($BP=0,8$).

Таблица 2

Индексы оценки разнообразия и доминирования грамположительных, грамотрицательных и неферментирующих микроорганизмов в составе микробиоценозов зева и носа у детей

Индексы	Грамположительные МО		Грамотрицательные МО		Неферментирующие МО		Грибы	
	Микробиота							
	Зев	Нос	Зев	Нос	Зев	Нос	Зев	Нос
Симпсона (<i>IDS</i>)	0,37	0,52	0,71	0,45	0,68	-		
Маргалефа (<i>d</i>)	1,69	2,60	1,28	1,89	1,0	-		
Шеннона (<i>H'</i>)	1,16	0,97	0,56	1,02	0,60			
Пиелу (<i>e</i>)	0,65	0,49	0,40	0,73	0,72	-		
Бергера-Паркера (<i>BP</i>)	0,47	0,7	0,69	0,61	0,8	-		
Число родов МО (<i>S</i>)	6	7	4	4	2	1	1	1
Общее количество всех МО в биотопе (<i>N</i>)	Полости зева – 1147 Полости носа - 493							
Количество МО в биотопе	894	447	225	39	10	3	18	4
Количество изолятов каждого рода (<i>n</i>)								
<i>Streptococcus spp.</i>	536	61						
<i>Staphylococcus spp.</i>	341	315						
<i>Micrococcus spp.</i>	70	27						
<i>Corinebacterium spp.</i>	50	46						
<i>Lactobacillus spp.</i>	8	2						
<i>Actinomyces spp.</i>	6	1						
<i>Bacillus spp.</i>	0	3						
<i>Haemophilus spp.</i>			4	4				
<i>Neisseria spp.</i>			187	24				
<i>Moraxella spp.</i>			3	2				
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>			31	9				
<i>Pseudomonas spp.</i>					2	0		
<i>Acinetobacter spp.</i>					8	3		
<i>Candida spp.</i>							18	4

Примечание: * МО – микроорганизмы

Так, показатель Шеннона для грамположительных микроорганизмов ниже, чем для грамотрицательных и составил 0,97 и 1,02 соответственно, при индексах выравненности биоценоза Пиелу (e) – 0,49 и 0,73 соответственно.

Для микробиоты полости носа большее значение в биоценозе имеет грамотрицательная микрофлора. Разнообразие родов в составе микробиоценоза полости носа при этом выше у грамположительных микроорганизмов. Индексы Симпсона составили 0,52 и 0,45, Маргалефа 2,6 и 1,89 для грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов соответственно. Индексы Бергера-Паркера в биотопе носа были высокими у стафилококков (0,7) и нейссерий (0,61).

Таким образом, соотношение и доминирование грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов соответствует типичному состоянию микробиоценоза носоглотки человека, с преобладанием родов нейссерий и стрептококков в зеве и стафилококков и нейссерий в полости носа, что закономерно для поддержания естественной колонизационной резистентности дыхательных путей. Однако при оценке видов микроорганизмов выявлены диспропорции и отклонения от нормальных показателей микробиоценоза зева и носа и доминирование ряда условно-патогенных микроорганизмов (табл. 3).

Показатель Шеннона в микробиоте зева увеличен для грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и составляет 1,42 (с высоким индексом Бергера Паркера (0,45) у *E.coli*) в сравнении со стрептококками и стафилококками, для которых он составил 1,15 и 0,61 соответственно.

В биотопе полости носа выявлены те же тенденции: показатель Шеннона для энтеробактерий составил 1,52, для стрептококков и стафилококков – 1,28 и 0,83 соответственно.

То есть энтропия системы биоценоза полости носа, также как и зева уменьшилась за счет увеличения колонизации биотопа энтеробактериями.

Индекс Бергера Паркера в биотопе полости носа составил 0,33 для вида *E.cloaceae*.

Таблица 3

Индексы доминирования и разнообразия видов основных родов микроорганизмов, в биоценозах биотопов зева и носа у детей

Индексы	Streptococcus spp.		Staphylococcus spp.		Enterobacteriaceae	
	Зев	нос	зев	нос	зев	нос
Симпсона (IDS)	0,43	0,33	0,69	0,49	0,31	0,23
Маргалефа D_{Mg}	1,91	2,33	1,58	1,6	3,36	4,2
Шеннона (H')	1,15	1,28	0,61	0,83	1,42	1,52
Пиелу (e)	0,64	0,79	0,38	0,52	0,79	0,94
Бергера-Паркера (BP)	0,62	0,47	0,81	0,61	0,45	0,33
Число родов МО (S)	6	5	5	5	6	5
Общее количество микроорганизмов в составе рода (N)						
	419	53	341	315	31	9
Количество изолятов каждого вида (n)						
<i>S.viridans</i>	260	25				
<i>S.anhaemolyticus spp.</i>	36	9				
<i>S.b-haemolyticus spp.</i>	72	4				
<i>S.pyogenes</i>	39	1				
<i>S.agalactiae</i>	2	0				
<i>S.pneumoniae</i>	10	14				
<i>S.epidermidis</i>			48	192		
<i>S.saprophyticus</i>			7	9		
<i>S.intermedius</i>			1	3		
<i>S.haemolyticus</i>			0	1		
<i>S.hyicus</i>			6	0		
<i>S.aureus</i>			279	110		
<i>E.coli</i>					14	0
<i>K.oxytoca</i>					3	2
<i>K.pneumoniae</i>					8	2
<i>K.ozaenae</i>					1	1
<i>K.rhinoscleromatis</i>					1	0
<i>E.cloaceae</i>					4	3

Таким образом, установлено уменьшение значения энтропии для показателей биотопа носоглотки у детей Хабаровского края за счет увеличения колонизации эпителиоцитов энтеробактериями. Это свидетельствует о дисбалансе в микробиоте носоглотки у детей, наличии

дисбиоза, которое закономерно сопровождается снижением колонизационной резистентности и увеличением риска формирования патологии органов дыхания.

Показатели биоценоза носоглотки отличались в возрастных группах детей. Естественная колонизация снижена во всех группах. Наименьшая ее частота установлена у детей в возрасте до 1 года (86,7%), затем с увеличением возраста она повышается (1-3 года – 97,8%, 3-7 лет – 96,1%), вновь снижаясь у школьников (88,5%). Условно-патогенные микроорганизмы напротив максимально колонизируют носоглотку детей первого года жизни (100%) и минимально дошкольников 3-7 лет (67,5%) и школьников (73,9%) (рис. 3).

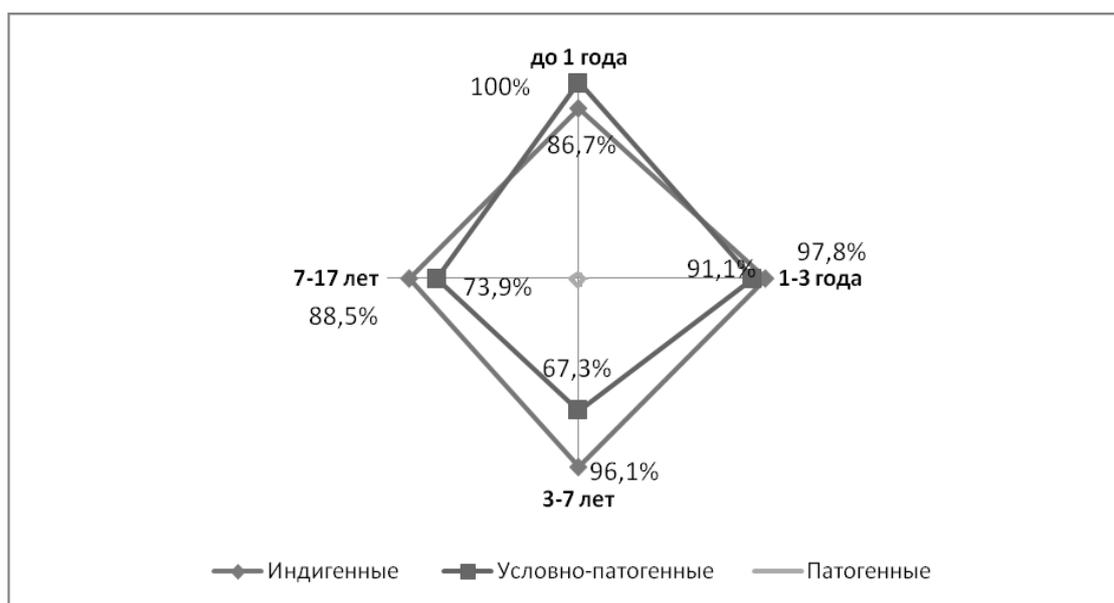


Рис. 3. Частота колонизации носоглотки микрофлорой в возрастные периоды жизни (%)

В структуре индигенных видов микроорганизмов во всех возрастных группах существенных различий не установлено. Большинство составляют стрептококки (28-30%) наряду с эпидермальными стафилококками (20-26%). Тем не менее, зеленящие виды стрептококков у детей первого года жизни выявляли реже (15,6%) в сравнении с остальными группами детей: раннего возраста (25,2%), дошкольного (28,8%) и школьного (26,6%) ($\alpha = 0,1057$).

Условно-патогенные микроорганизмы в составе микробиоценоза носоглотки у детей первого года жизни представлены преимущественно гемолитическими видами стрептококков (42,2%) и *S.aureus* (20%), на 3 месте по частоте колонизации – *Enterobacteriaceae* (11,1%). С увеличением возраста детей происходит увеличение частоты вегетации стафилококка, уменьшение – стрептококков и энтеробактерий (соответственно 41,9%, 22,5% и 2,7% у школьников).

Таким образом, увеличение значения энтеробактерий в биоценозе носоглотки, выявленное с помощью показателя Шеннона, касается преимущественно детей раннего возраста и в большей мере – первого года жизни. Полученные результаты подтверждают низкую колонизационную резистентность у этой возрастной категории детей и указывают на повышенный риск возникновения внебольничной пневмонии граммотрицательной этиологии.

Все виды индигенной микрофлоры вегетировали на слизистой оболочке респираторного тракта верхних дыхательных путей в виде ассоциаций между резидентными и условно-патогенными видами.

Микробные ассоциации в биоценозах зева и носа анализировали в группах часто болеющих детей ($n=67$), детей с хроническим тонзиллитом ($n=236$), с соматическими заболеваниями в периоде ремиссии ($n=135$), с острой респираторной патологией (ринофарингитом) ($n=132$), с острой пневмонией (64), atopическими заболеваниями в периоде ремиссии ($n=63$) и со вторичными иммунодефицитными состояниями ($n=18$).

Для микробиоценоза слизистой оболочки зева установлены 4 типа ассоциаций *S.viridans*, встречающихся во всех наблюдаемых группах. Преобладающими типами являются 2-х и 3-х компонентные ассоциации (рис. 4). Монокультуру *S.viridans* обнаруживали редко. Из 14 вариантов 2-х компонентных ассоциаций зеленыящего стрептококка только 5 (35,7%) содержали штаммы индигенных бактерий, остальные 9 (64,3%) включали патогенные (*S.pyogenes*) и условно-патогенные микроорганизмы, среди которых преобладал

S.aureus. Патогенные и условно-патогенные бактерии преимущественно выявляли в группах детей с хроническим тонзиллитом и соматической неинфекционной патологией соответственно в 40,0% и 27,3% случаев.

Вариабельность 3-х компонентных ассоциаций зеленящих стрептококков в зеве более выражена. Установлено 33 их варианта, среди которых лишь 9 (27,3%) представляли ассоциации индигенной микрофлоры, а 24 (72,7%) включали патогены и условно-патогенные бактерии. Среди патогенов установлено 3 варианта с содержанием *S.pyogenes*, среди условно-патогенных видов также преобладали *S.aureus*, встречающихся в 9 вариантах 3-х компонентных ассоциаций примерно одинаковой в частотой во всех группах наблюдения.

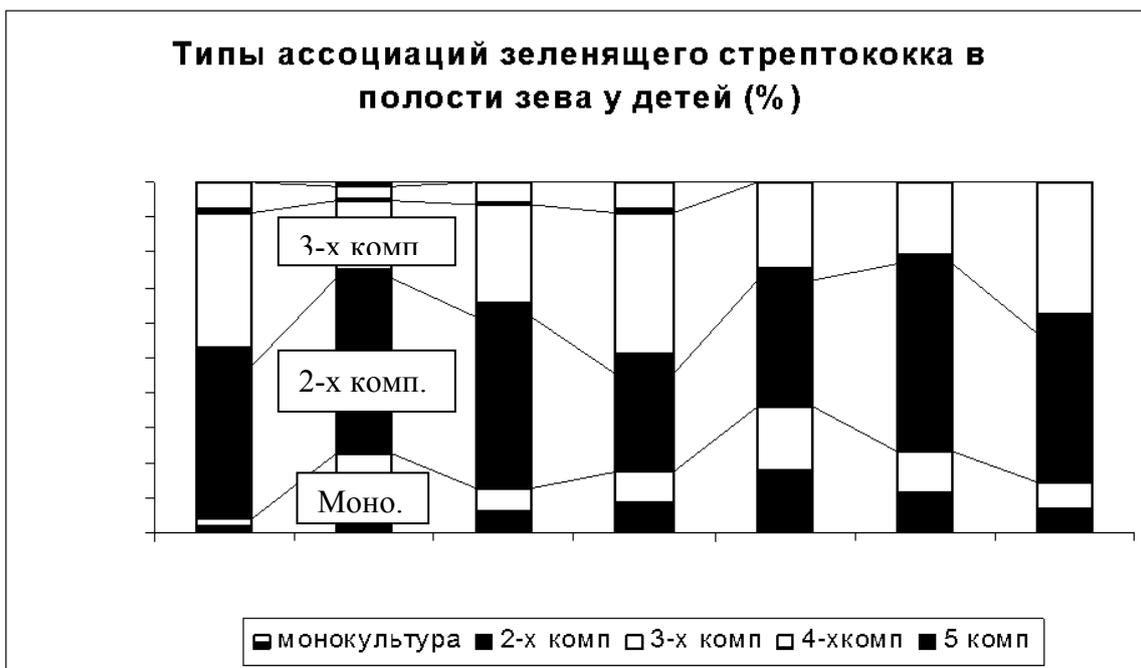


Рис. 4. Типы ассоциаций *S.viridans spp.* в составе микробиоты зева у детей

Четырехкомпонентные ассоциации *S.viridans* установлены значительно реже. Установлено 11 вариантов, из которых десять в своем составе содержали патогенные (*S.pyogenes*) и условно-патогенные виды (чаще *S.aureus*).

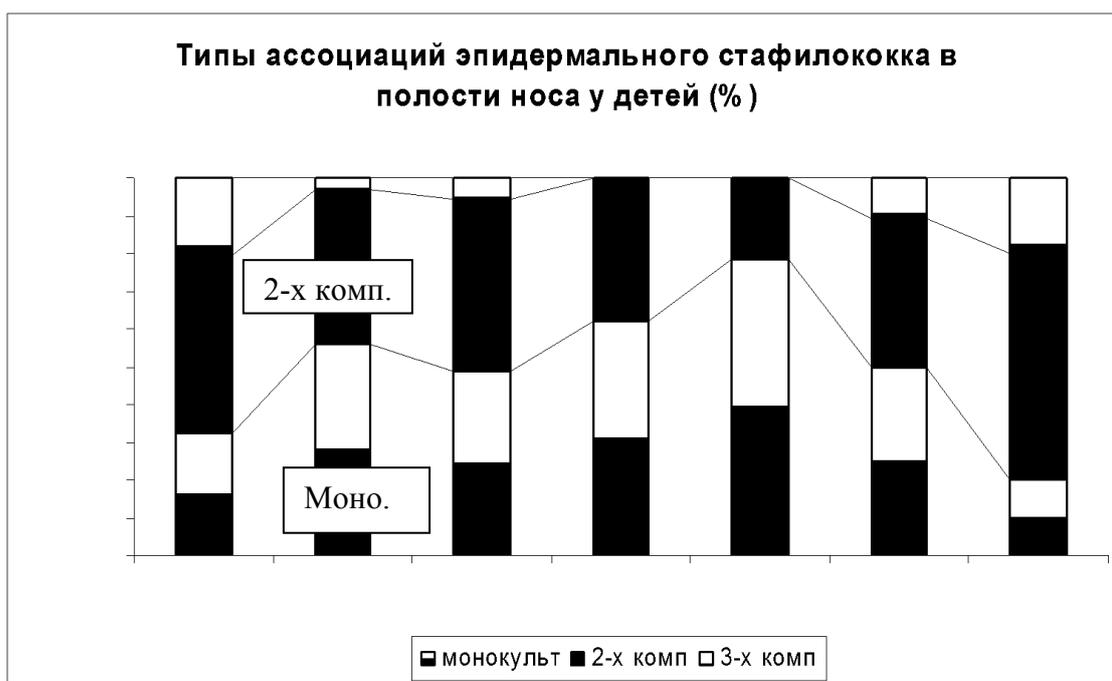


Рис. 5 . Типы ассоциаций *S.epidermidis*. в составе микробиоты полости носа у детей

Пятикомпонентные ассоциации выявляли редко, и все они включали ассоциации с условно-патогенными микроорганизмами.

Ассоциации микроорганизмов в полости носа во всех вариантах включали *S.epidermidis*, индигенный микроорганизм, составляющий основу микробиоценоза слизистой оболочки носа. Во всех исследованных группах детей *S.epidermidis* выявляли в монокультуре и в виде 2-х, редко 3-х компонентных ассоциаций (рис. 5).

Монокультуру *S.epidermidis* наиболее часто выявляли у детей с острым ринофарингитом и с внебольничной пневмонией соответственно в 62,2% и 78,6 % случаев. В остальных группах монокультура и 2-х компонентные ассоциации выявлялись примерно с равной частотой. Установлено 13 видов 2-х компонентных ассоциаций *S.epidermidis* в полости носа, что практически соответствует количеству видов ассоциаций зеленящего стрептококка в зеве (14 видов ассоциаций). Из них 7 видов (53,8%) составляют ассоциации индигенных бактерий и 6 (46,2%) включают условно-патогенные микроорганизмы (УПМ). В составе индигенных ассоциаций эпидермального стафилококка преобладают коринебактерии и микрококки, реже нейссерии,

сапрофитные стафилококки, лактобактерии и редко непатогенные стрептококки. Условно-патогенные виды микроорганизмов в составе ассоциаций в полости носа, также как и в зеве, преимущественно представлены *S.aureus*, выявленные в составе 2-х компонентных ассоциаций в 80% случаев и 3-х в 20% случаев выделения из полости носа. Трехкомпонентные ассоциации эпидермального стафилококка в микробиоте слизистой оболочки носовой полости встречались редко, представлены 10 видами, в которых присутствовали условно-патогенные микроорганизмы, чаще *S.aureus*, реже – *S.pneumoniae*.

Таким образом, индигенная микрофлора качественно соответствует обычным показателям биоценоза носоглотки здорового человека [68], но отмечено снижение количественного показателя – индекса доминирования основного рода микроорганизмов, формирующего нормальный биоценоз – рода *Streptococcus* и зеленящих видов стрептококков.

Следовательно, в качестве основообразующей составляющей микробиоты слизистой зева у детей выступает зеленящий стрептококк, а микробиоты слизистой носовой полости – эпидермальный стафилококк, что подтверждается и показателями доминирования вида в этих биотопах. Значительную часть ассоциантов микробиоты и зева и носоглотки в исследованных группах составляют условно-патогенные микроорганизмы. Вариабельность ассоциаций наиболее высока в микробиоте зева.

У детей с патологией органов дыхания, в группах детей с различными отклонениями здоровья микробиоценоз слизистой оболочки и зева имел не только качественные, но и количественные различия (табл. 4 и 5).

Бактерии рода *Streptococcus* в биотопе зева конкурируют со *Staphylococcus spp.* Показатель *IDS* для первых установлен с частотой от 50,7 до 62,1 в группах исследования, для вторых – с частотой от 26,5 до 66,7. Среди рода стрептококков преобладают зеленящие виды, достоверно реже их выявляли у детей с атопией ($IDS=27\pm 5,6$) в сравнении с остальными группами детей.

Негемолитические виды стрептококков входили в состав микробиоценоза зева с колебаниями *IDS* от 1,5 до 8,9. Достоверно реже их ($\alpha < 0,05$) выявляли в зеве при атопии и у часто болеющих детей (*IDS* соответственно в $1,5 \pm 1,5$ и $1,6 \pm 1,5$), чем у детей с соматической неинфекционной патологией ($8,9 \pm 2,6$).

S. β -haemolyticus spp. во всех группах наблюдения обнаруживали чаще негемолитических видов – с незначительными колебаниями *IDS* от 10,4 до 12,7, за исключением группы детей с пневмонией, в которой этот показатель был низким, и составил 1,6.

S. pyogenes достоверно доминировал в микробиоте зева у детей с хроническим тонзиллитом (*IDS* = 8,9, $p < 0,001$ в сравнении с группой детей с острым ринофарингитом) и часто выявлялся в группе детей с пневмонией (*IDS* = 6,5).

В полости носа *Streptococcus spp.* выявляли редко во всех группах: *IDS* не превышал 20, преобладали зеленящие виды стрептококков с невысокими показателями. Наименьший *IDS* (3,9) среди них выявлен в биотопе полости носа в группе детей с хроническим тонзиллитом, достоверно реже, чем у часто болеющих детей (12,3).

Таким образом, снижение индигенных видов стрептококков, формирующих колонизационную резистентность в биотопе носоглотки, характерно для иммунокомпрометированных детей.

Колонизация микробиоценоза носоглотки нейсериями присутствует во всех группах детей. Наименьший *IDS* ($15,6 \pm 4,5$) в зеве установлен у детей с пневмонией и наибольший – ($31,9 \pm 4,0$) у детей с отсутствием респираторной патологии. В полости носа *IDS* не превышает $8,8 \pm 2,9$ и достоверно не различается в группах наблюдения.

Отмечена тенденция к увеличению частоты вегетирования коринебактерий в микробиоте зева и носа при некоторых видах патологии. Так, *IDS* коринебактерий в полости зева (табл. 4) у часто болеющих детей, детей с острым фарингитом и с атопическими заболеваниями составил

соответственно $10,4 \pm 3,7$, $12,1 \pm 2,8$ и $12,7 \pm 4,1$. В полости носа у часто болеющих детей, детей с хроническим тонзиллитом и со вторичным иммунодефицитом *IDS* составил соответственно $26,3 \pm 5,8$, $18,2 \pm 4,4$ и $20,0 \pm 10,3$ (табл. 5). Таким образом, наибольшие отклонения в частоте и топологии колонизации коринебактерий отмечены в группе часто болеющих детей (избыточная колонизация в полости носа и зева) и детей с хроническим тонзиллитом (превышенный индекс доминирования вида в полости носа).

Было установлено различие доминирования видов стафилококков в микробиоценозе зева и носа у детей в наблюдаемых группах. Выявлено, что *S.aureus* доминирует во всех группах детей на эпителиоцитах слизистой оболочки полости зева ($IDS=40-50$), что для него нетипично. В биотопе полости носа (табл.5) напротив, показан высокий уровень доминирования *S.epidermidis* во всех группах наблюдения: *IDS* составил от 40,0 до 74,5, в то время как показатели индекса в биотопе зева колебались от 3 до 16. *S.aureus* в биотопе носа обнаруживали, реже, чем в биотопе зева, но частота выявления в отдельных группах (тонзиллит, атопия, ИДС) достигала показателей для полости зева ($IDS - 40,6 - 43,5$).

Таким образом, у детей всех групп наблюдения, среди условно-патогенных транзиторных видов микроорганизмов доминирует *S.aureus*, нетипично колонизирующий эпителиоциты слизистой биотопа зева с высоким *IDS* – до 50,7 и типичный биотоп носа с индексом до 43,5. Следовательно, на основании проведенных исследований можно заключить, что стафилококки у детей доминируют среди всех других видов бактерий, оказывают селективное давление на стрептококки индигенных видов, и определяют основной тип микробиоты у детей разных групп с фоновыми заболеваниями.

S.pneumoniae и *H.influenzae* присутствуют в составе микробиоценоза носоглотки в качестве транзиторных ее членов. Оба представителя в качестве основного биотопа предпочитают эпителиоциты заглочной области и при стандартных рутинных обследованиях, когда на исследование берется

материала из полости носа или зева, их выявляют не часто. Поэтому при стандартном исследовании полости слизистой зева мы выявляли редко *S.pneumoniae* преимущественно у иммунокомпromетированных детей (*IDS* от 5,6 до 7,0).

В полости носа *S.pneumoniae* обнаруживали у часто болеющих детей, в группе детей с atopическими заболеваниями с невысоким показателем *IDS* – 7,0 и 8,7 соответственно, но у иммунокомпromетированных детей показатель был высоким – 20,0. *H.influenzae* в мазках из носоглотки выявлялся еще реже, чем пневмококк: показатель *IDS* в носоглотке составил 0,4, индекс *Hib* – 0, 12. У часто болеющих детей в биотопе носа у *H.influenzae* *IDS*=5,3 (*Hib*=1,75), у детей с иммунодефицитом в зеве – 5,6 (*Hib*=5,6). Такие низкие показатели указывают на отсутствие вегетации этих микроорганизмов в зеве и полости носа, подтверждая тезис о преимущественной колонизации *H.influenzae* эпителиоцитов задней стенки носоглотки, наравне с пневмококками и менингококками [81].

Таблица 4

Индексы доминирования Симпсона индигенных и условно-патогенных микроорганизмов в биоценозе зева у детей в группах наблюдения ($n=715$) (IDS)

№	Микроорганизмы	Группы наблюдения и показатели IDS бактерий полости зева									
		Часто болеющие дети $n=67$	Хр.тонзиллит период ремиссии $n=236$	Соматическая неинфекционная патология период ремиссии $n=135$	Атопические заболевания $n=63$	Вторичные ИДС $n=18$	Острый ринофарингит $n=132$	Внебольничная пневмония $n=64$			
1	<i>S. viridans</i>	34,3±5,7	35,6±3,1	34,8±4,1	27,0±5,6*	38,9±11,5	43,2±4,3*	39,0±6,1	6	6	7
2	<i>S. pyogenes</i>	4,5±2,5	8,9±1,85***	5,1±1,89	0	5,6±5,4	2,3±1,3***	6,25±3,0	0	0	3,2±2,2
3	<i>S. agalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,6±1,5***
4	<i>S. b-haemolyticus spp.</i>	10,4±3,7	10,1±1,9	11,1±2,7	12,7±4,1	11,2±7,4	11,4±2,7***	1,6±1,58*	0	5,3±1,9	6,25±3,0
5	<i>S. anhaemolyticus spp.</i>	1,5±1,5	4,6±1,3	8,9±2,6*	1,6±1,58*	0	5,3±1,9	6,25±3,0	0	62,12±4,2**	56,2±6,2
	Всего стрептококков	50,7±6,1	59,3±3,2	60,0±4,2	41,3±6,2**	50,0±11,7	62,12±4,2**	56,2±6,2			
6	<i>Micrococcus</i>	10,4±3,7	5,5±1,48	8,9±2,6	9,5±3,7	5,6±5,4	12,9±2,9	14,1±4,3			
7	<i>Neisseria spp.</i>	31,3±5,6*	26,3±2,86	31,9±4,0*	17,4±5,0	16,7±8,7	28,0±3,9	15,6±4,5*			
8	<i>Corinebacterium spp.</i>	10,4±3,7	4,2±1,3	4,5±1,8	12,7±4,1	5,6±5,4	12,1±2,8*	3,2±2,2*			
9	<i>S. epidermidis</i>	3,0±2,1*	6,3±1,6	5,9±2,0	9,5±3,7	16,7±8,7*	8,3±2,4	4,7±2,6			
10	<i>S. saprophyticus</i>	0	0,4±0,4	0,7±0,7	1,6±1,58	0	1,5±1,0	1,6±1,5			
11	<i>S. intermedius</i>	0	0,4±0,4	0	0	0	0	0			
12	<i>S. haemolyticus</i>	0	0	0	0	0	0	0			
13	<i>S. hyicus</i>	0	0,4±0,4	2,1±1,23	0	0	1,5±1,0	0			
14	<i>S. aureus</i>	50,7±6,1**	40,7±3,2	40,0±4,2	47,6±6,3	50,0±11,7	32,6±4,0	20,3±5,0**			
	Всего стафилококков	53,7±6,1**	48,3±3,2	48,8±4,3	58,7±6,2	66,7±11,1	43,9±4,3	26,5±5,5**			
15	<i>S. pneumoniae</i>	7,0±7,1** и *	0,8±0,5**	0,7±0,7**	0	5,6±5,4	1,5±1,0*	0			
16	<i>H. influenzae</i>	1,5±1,5	0,8±0,5	0	0	5,6±5,4	0	0			
	Из них: <i>Hib</i>	0	0	0	0	5,6±5,4	0	0			

Продолжение таблицы 4.							
Группы наблюдения	1	2	3	4	5	6	7
17 <i>M.cattarrhalis</i>	0	0	0	0	0	1,5±1,0	0
19 <i>Actinomyces</i>	3,0±2,1	1,2±0,25	0	0	0	0	1,6±1,5
20 <i>Acinetobacter</i>	4,5±2,5	0,8±0,5	1,4±1,0	0	5,6±5,4	0,8±0,7	0
21 <i>P.aeruginosa</i>	0	0,8±0,5	0	1,6±1,58	0	0	0
22 <i>Lactobacillus</i>	0	1,2±0,25	1,4±1,0	0	0	2,3±1,3	0
23 <i>E.coli</i>	4,5±2,5	1,6±0,8	0	1,6±1,58	0	3,0±1,48	3,2±2,2
24 <i>K.oxytosa</i>	1,5±1,5	0,8±0,5	0	0	0	0	0
25 <i>K.pneumoniae</i>	3,0±2,1	1,2±0,25	0,7±0,7	0	0	0,8±0,7	1,6±1,5
26 <i>K.ozaena</i>	1,5±1,5	0,8±0,5	0	0	0	0	0
27 <i>K.rhinosclerotomatis</i>	0	0,8±0,5	0	0	0	0	0
28 <i>E.cloaceae</i>	0	0,8±0,5	0,7±0,7	1,6±1,58	0	0,8±0,7	0
29 <i>C.diversus</i>	0	0	0	0	0	0	0
Всего	10,4±3,7**	6,0±1,5	1,4±1,0**	3,2±2,2		4,6±1,8	4,8±1,8
<i>Enterobacteriaceae</i>							
штаммов (абс.)	133	391	242	101	34	257	100
Среднее МЧ на 1 исследование	1,9	1,65	1,8	1,6	1,9	1,8	1,6
Отсутствие роста	1,5±1,5	2,5±1,60	4,5±1,8	0	0	0	1,6±1,5

Примечание: * - различие достоверно между обозначенными группами при $\alpha < 0,05$

** - различие достоверно между обозначенными группами при $\alpha < 0,01$

*** - различие достоверно между обозначенными группами при $\alpha < 0,001$

• - различие достоверно между 7 и 1, 3 группами при $\alpha < 0,05$

•• - различие достоверно между 1 и 2, 3 группами при $\alpha < 0,01$

Таблица 5

Индексы доминирования Симпсона индигенных и условно-патогенных микроорганизмов в микробиоценозе полости носа у детей в группах наблюдения (n=359) (IDS)

№	Микроорганизмы	Группы наблюдения и показатели IDS бактерий полости носа										
		Часто болеющие дети n=57	Хр.тонзиллит период ремиссии n=77	Соматическая неинфекционная патология период ремиссии n=47	Атопические заболевания n=46	Вторичные ИДС n=15	Острый ринофарингит n=91	Внебольничная Пневмония n=26				
1	<i>S. viridans</i>	12,3±4,3*	3,9±2,2*	10,6±4,5	4,3±2,9	13,3±8,7	8,8±2,9	11,5±6,2	0	0	0	0
2	<i>S. pyogenes</i>	0	0	0	0	0	1,1±1,0	0	0	0	0	0
3	<i>S.b-haemolyticus spp.</i>	1,75±1,7	0	2,1±2,0	0	6,7±6,4	0	0	0	0	0	0
4	<i>S. anhaemolyticus spp.</i>	1,75±1,7	2,6±1,8	2,1±2,0	2,17±2,1	0	4,4±2,1	3,8±3,7	0	0	0	0
	Всего стрептококки	15,8±4,8•	6,5±2,8	4,2±0,7•	6,6±3,6	20,0±10,3	14,2±3,6•	11,5±6,2	0	0	0	0
5	<i>Micrococcus</i>	8,8±3,7	3,9±2,2	4,2±2,9	6,5±3,6	6,7±6,4	9,9±3,1	7,6±5,1	0	0	0	0
6	<i>Neisseria spp.</i>	8,8±3,7	6,5±2,8	0	6,5±3,6	6,7±6,4	8,8±2,9	7,6±5,1	0	0	0	0
7	<i>Corinebacterium spp.</i>	26,3±5,8••	18,2±4,4	12,8±4,8	2,17±2,1••	20,0±10,3	6,6±2,6••	3,8±3,7••	0	0	0	0
8	<i>S. epidermidis</i>	56,1±6,5	42,9±5,6	74,5±20,1	60,9±7,2	40,0±12,6	40,7±5,1	53,8±9,7	0	0	0	0
9	<i>S. saprophyticus</i>	3,5±2,4	1,3±1,3	4,2±2,9	0	6,7±6,4	3,3±1,8	3,8±3,7	0	0	0	0
10	<i>S. intermedius</i>	0	1,3±1,3	0	2,17±2,1	6,7±6,4	0	0	0	0	0	0
11	<i>S. haemolyticus</i>	0	0	0	0	0	1,1±1,0	0	0	0	0	0
12	<i>S. hyicus</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	<i>S. aureus</i>	17,5±5,0	41,6±5,6•••	29,8±6,7*	43,5±7,3•••	40,6±12,6•••	26,4±4,6	11,5±6,2••• и *	0	0	0	0
	Всего стафилококки	77,2±5,5	87,0±3,8	108,5 **	106,5**	93,3±6,4**	71,4±4,7	69,2±9,1**	0	0	0	0
14	<i>S. pneumoniae</i>	7,0±3,4	1,3±1,3	0	8,7±4,1	20,0±10,3	1,1±1,0	3,8±3,7	0	0	0	0
15	<i>H. influenzae</i>	5,3±2,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	из них: <i>Hib</i>	1,75±1,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	<i>H. parainfluenzae</i>	0	0	0	0	0	1,1±1,0	0	0	0	0	0
17	<i>M. catarrhalis</i>	1,75±1,7	0	0	0	0	1,1±1,0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 5.							
Группы наблюдения	1	2	3	4	5	6	7
20 <i>Acinetobacter</i>	1,75±1,7	1,3±1,3	0	2,17±2,1	0	0	0
21 <i>Lactobacillus</i>	0	0	2,1±2,0	0	0	1,1±1,0	0
22 <i>K.oxytosa</i>	0	1,3±1,3	2,1±2,0	0	0	0	0
23 <i>K.pneumoniae</i>	0	1,3±1,3	0	2,17±2,1	0	0	0
24 <i>K.ozaeanae</i>	0	0	0	0	6,7±6,4	0	0
25 <i>E.cloacaeae</i>	0	1,3±1,3	0	2,17±2,1	0	1,1±1,0	0
26 <i>C.diversus</i>	0	0	2,1±2,0	0	0	0	0
Всего энтеробактерий	0	3,9±2,2	4,2±2,9	4,3±2,9	6,7±6,4	1,1±1,0*	0
27 <i>Bacillus spp.</i>	0	0	4,2±2,9	0	0	1,1±1,0	0
Всего штаммов (абс.)	89	101	66	70	29	111	28
Среднее МЧ на 1 исследование	1,6	1,3	1,4	1,52	1,9	1,2	1,1
Отсутствие роста	0	0	0	0	6,7±6,4	8,8±2,9	19,2±7,7

Примечание: * - различие достоверно между обозначенными группами при $\alpha < 0,05$

** - различие достоверно между группой 7 и 3,4,5 при $\alpha < 0,05$

• - различие достоверно между группой 3 и 1,6 при $\alpha < 0,05$

•• - различие достоверно между группой 1 и 4,6 и 7 при $\alpha < 0,01$

••• - различие достоверно между группой 7 и 2,4 и 5 при $\alpha < 0,01$

Целенаправленные исследования, проведенные нами для выявления носительства *S.pneumoniae* и *H.influenzae* в носоглотке методом бактериологического исследования с применением изогнутого тампона для взятия материала со слизистой оболочки заглочной области, использование метода ПЦР, подтвердили этот тезис и позволили выявить более высокий уровень их носоглоточного носительства, результаты которого представлены ниже.

В наших исследованиях, как показано выше, был показан дисбаланс микробиоценоза носоглотки у детей, вследствие селективного давления на микробную индигенную популяцию бактериями семейства *Enterobacteriaceae*.

При оценке индексов доминирования *Enterobacteriaceae* в исследуемых группах наибольшие показатели установлены в биотопе зева у часто болеющих детей и с хроническим тонзиллитом: *IDS* составил соответственно 10,4 и 6,0. Среди видов энтеробактерий превалировала колонизация *E.coli*, выявленная только в биотопе зева.

Среди других представителей энтеробактерий обнаруживали разные виды клебсиелл: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Klebsiella ozaenae*. Все виды энтеробактерий вегетировали преимущественно в составе ассоциаций и чаще со стафилококками разных видов, в том числе с *S.aureus*.

В биотопе полости носа обнаруживали вид *K. ozaenae* у детей с вторичными иммунодефицитами – *IDS*=6,7. На наш взгляд носительство *K. ozaenae* можно считать маркером дисбиоценоза у иммунокомпromетированных детей, указывающего на функциональную недостаточность первичного звена местного иммунитета.

7.2. Носоглоточное носительство *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, «атипичных» возбудителей пневмонии у детей Хабаровского края.

Исследование носоглоточного носительства основных пневмотропных агентов *S.pneumoniae* и *H.influenzae* проведено у 365 детей в период 2003–

2009 гг.: обследовали здоровых детей из детского сада города и села (n=78), школьников (n=94), детей раннего возраста из закрытого детского коллектива – дома ребенка (n=132), неорганизованных детей сельского района (n=6), детей, находящихся в клинике на стационарном лечении (n=55). Бактериологическим методом установлен достаточно высокий уровень носительства *S.pneumoniae*, особенно у детей из закрытого детского коллектива.

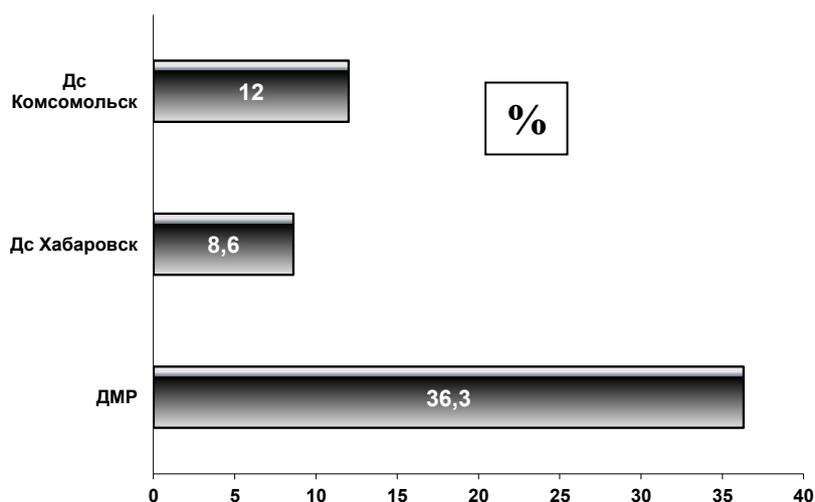


Рис. 6. Частота носоглоточного носительства *S.pneumoniae* (%) в организованных коллективах

В 2003 году носоглоточное носительство *S.pneumoniae* установлено у 36,3% детей в Доме ребенка, у 8,6% детей в детских садах г. Хабаровска и сельского района и у 12% детей из детского сада г. Комсомольска-на-Амуре (рис. 6). В этих же группах детей бактериологическим методом изучалось носоглоточное носительство *H.influenzae*. Так, в Доме ребенка было выявлено его носительство у 49% (54 из 110) детей. Реже у них выделяли *H.parainfluenzae* (9%) и другие представители рода гемофилл (13%). Распределение носителей по возрасту позволило установить максимальную его частоту у детей старше 2 лет. Максимальный уровень носительства наблюдали в мае месяце. Штаммы *H.influenzae* изолированные из носоглотки

у детей из детского сада г. Комсомольска в 16,0% случаев (4 из 25) идентифицированы как *Hib*, у 12% детей выделенные варианты были отнесены к *NTHi*.

В детском саду г. Хабаровска *Hib* выделена у 36,6% (8 из 22) обследованных здоровых детей. Высокие цифры в локальных коллективах, вероятно, связаны с малой выборкой исследования, поскольку в популяции уровень колонизации *Hib* не превышал 3% в группах часто болеющих детей, однако выявление повышенных уровней колонизации *Hib* в детских коллективах, где отмечается высокая плотность контактов, является тревожным фактом.

В период мониторинга носоглоточного носительства штаммов *S.pneumoniae* и *H.influenzae* у детей в 2008 г. провели исследования носоглотки в 3-х группах детей: у 22 здоровых детей, посещающих детский сад, у 6 здоровых неорганизованных детей и у 9 часто болеющих детей. Носоглоточное носительство условно-патогенных бактерий у всех групп детей раннего возраста было высоким. Преобладало носительство *H.influenzae*, составившее 81,8% в группе детей из детского сада и 100% у домашних здоровых и у часто болеющих неорганизованных детей. Все штаммы *H.influenzae* были отнесены к *NTHi*. *S.pneumoniae* колонизировал биотоп носоглотки во всех группах с максимальной частотой 33,3% у часто болеющих детей и реже, с частотой соответственно 16,7 и 13,6% у здоровых детей неорганизованных и посещающих сельский детский сад. У 11,1% часто болеющих детей обнаружили носоглоточное носительство *S.aureus*.

В условиях стационарного лечения в 2-х профильных отделениях клиники НИИ охраны материнства и детства: в соматическом, у детей с гастродуоденитом в периоде клинической ремиссии, и в пульмонологическом, у детей с пневмонией, провели обследование носоглотки в период с марта по апрель 2009 года. В соматическом отделении была установлена высокая частота носоглоточного носительства *S.pneumoniae* и *H.influenzae* (у 50% обследованных), а также *S.aureus* (у

70%). В 40% случаев выявлено носительство *MRSA*, в 10% – носительство *S.pyogenes*.

В пульмонологическом отделении у детей с пневмонией мы не обнаружили носоглоточной колонизации *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, но установили носоглоточное носительство грамотрицательных бактерий кишечной группы *K.pneumoniae* и *E.coli*, грибы рода *Candida* с частотой от 10 до 20% случаев. Стафилококки колонизировали носоглотку у детей с пневмонией реже, чем в соматическом – в 40% случаев, но все штаммы принадлежали к *MRSA*.

Следовательно, у детей без признаков респираторной патологии, госпитализированных в детское соматическое отделение обнаруживается высокий уровень носительства условно-патогенных пневмотропных микроорганизмов в носоглотке, выявленных при целенаправленном исследовании. У детей с развившейся острой пневмонией выявляется тенденция к носоглоточной колонизации грамотрицательной микрофлорой и грибами рода *Candida*, а также резистентных штаммов стафилококка (*MRSA*).

Отсутствие типичных пневмотропных возбудителей в носоглотке детей с пневмонией подтверждает вероятную их транслокацию в органы-мишени – бронхи и легкие. Полученные результаты совпадают с установленными изменениями микробиоценоза, и подтверждают тезис о снижении колонизационной резистентности носоглотки в популяции детей Хабаровского края.

При использовании метода ПЦР с целью определить носоглоточное носительство *S.pneumoniae* и *H.influenzae* частота обнаружения пневмотропных возбудителей увеличивалась за счет высокой чувствительности метода (90–98%). Известно, что выявление фрагмента генома возбудителей качественным методом может свидетельствовать об обнаружении как жизнеспособных, так и некультивируемых или погибших форм бактерий. В связи с этим качественный метод ПЦР доступен только как вспомогательный метод исследования.

Так, ДНК *S.pneumoniae* обнаружена в носоглоточных мазках у 87% детей (2006г), а при высеве бактериологическим методом *S.pneumoniae* выделен только в 18% у тех же детей (рис. 7).

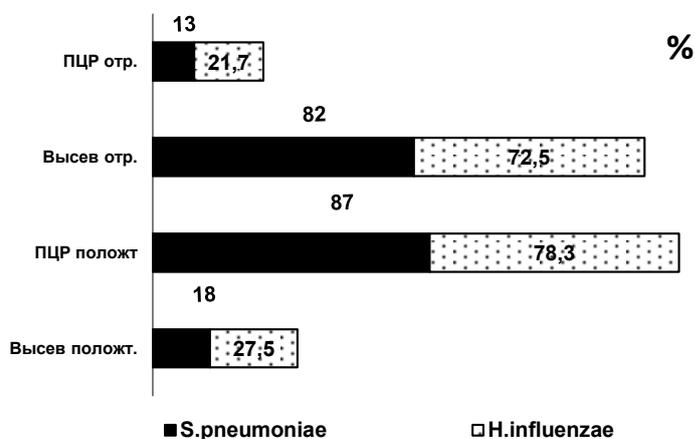


Рис. 7. Сравнительная частота положительных и отрицательных результатов ПЦР и бактериологического метода детекции *S.pneumoniae* и *H.influenzae* (%)

Возрастные показатели носоглоточного носительства пневмококка и гемофильной палочки, установленные при исследовании носоглоточных смывов показали максимальную обсемененность в раннем, дошкольном и школьном возрасте детей (табл. 6), с преобладанием носительства пневмококка, но и в школьном возрасте ДНК пневмококка выявляли в 80% случаев. Атипичные возбудители в носоглотке выявляли редко.

Показатели, полученные нами методом ПЦР коррелируют с данными о высоких уровнях носительства *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, полученными нами при использовании бактериологического метода в исследовании носоглоточного носительства. Таким образом, выявление *S.pneumoniae* и *H.influenzae* в слизистой носоглотки методом ПЦР у больных пневмонией не является доказательством их этиологической роли в связи с высоким уровнем бактерионосительства.

Структура носоглоточной пневмотропной флоры у здоровых детей
в зависимости от возраста (метод ПЦР), %±m

Возраст детей	n	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>C.pneumoniae</i>	<i>M.pneumoniae</i>
1-2 года	12	100,0	83,1±10,8	0	16,6±10,7
4-5 лет	42	92,8±4,0	66,6±7,3	0	0
6-7 лет	19	100	89,5±7,0	0	0
8-15 лет	21	80,9±8,6	52,4±10,9	0	0
Всего	94	92,6±2,7	70,2±4,7	0	2,1±1,5

Использование высокочувствительного и специфического метода ПЦР для обнаружения в биоматериале из носоглотки ДНК *Chlamydomphila pneumoniae*, и *Mycoplasma pneumoniae* становится основным и достоверным подтверждением их носительства (см. табл.).

Исследованиями сотрудников лаборатории вирусологии НИИ ОМИД (2007) [95] было показано, что у детей с воспалительными бронхолегочными заболеваниями и у здоровых детей обсемененность слизистой носоглотки возбудителями, в том числе относящимися к редким и «атипичным» для внебольничной пневмонии видам, различалась (табл. 7). При воспалительных процессах отмечено снижение частоты детекции ДНК типичных пневмотропных возбудителей в носоглотке, что совпадает с данными проведенных нами бактериологических исследований. Наиболее существенно снижалось выявление *S.pneumoniae* – в 1,8 раза ($p < 0,001$).

Выявление *M.pneumoniae* в слизистой носоглотки здоровых детей было низким – 2,1%. ДНК *C.pneumoniae* у здоровых детей не выявлена.

У больных детей отмечено достоверное возрастание показателей колонизации носоглотки этими возбудителями. *M. pneumoniae* обнаруживали во всех возрастных группах больных детей, но наиболее часто у детей 6-15 лет (в 100% случаев).

Таблица 7

Частота выявления ДНК возбудителей в слизистой носоглотки у здоровых детей и с патологией органов дыхания методом ПЦР %±m

Возбудитель	Здоровые n=94	Больные n=35
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	92,5±2,7	51,3±8,4*
<i>Haemophilus influenzae</i>	70,2±4,7	60,0±8,3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,1±1,5	54,3±8,4*
<i>Chlamyphila pneumoniae</i>	0	2,8±2,8

Примечание: * - различие достоверно, $p < 0,001$

Существенным было увеличение носоглоточной вегетации *M.pneumoniae* у больных детей в сравнении со здоровыми – в 25 раз ($p < 0,001$). В 2,8 увеличилось выявление *S.pneumoniae*, но разница со здоровыми не была достоверной ($p > 0,05$). Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о диагностическом значении выявления *M.pneumoniae* в слизистой носоглотки детей с воспалительными бронхолегочными заболеваниями методом ПЦР и о возможности применения этого метода как самого щадящего для обследования детей с целью выявления, как носоглоточного носительства, так и этиологической роли указанных микроорганизмов при патологии органов дыхания. Этот метод используется в клинике НИИ ОМИД при скрининговых исследованиях.

7.3. *Фенотипические свойства и факторы патогенности пневмотропных микроорганизмов, изолированных из трахеального аспирата у детей с патологией органов дыхания и у носителей*

Фенотипические признаки могут значительно различаться внутри вида бактерий. Нами изучены фенотипы изолятов *S.pneumoniae*, выделенных из трахеального аспирата больных с патологией органов дыхания (n=274), условно названных «клиническими» штаммами, и из отделяемого задней стенки глотки у здоровых детей (n=41). Из трахеального аспирата были изолированы 84±2,2% (230) штаммов, из бронхоальвеолярной жидкости –

16±2,2% (44). Штаммы в 54,1±3,0% случаев выделены от больных с внебольничной пневмонией, в 32,8±2,8% – с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания и в 11,7±1,9% – с острыми бронхитами.

Фенотипические характеристики имели отличия у «клинических» и носоглоточных штаммов *S.pneumoniae*. Известно, что ключевым признаком в идентификации пневмококка является тест определения чувствительности к оптохину, селективно подавляющему рост пневмококка, в отличие от воздействия на другие зеленящие стрептококки, проявляющих к нему устойчивость. «Клинические» штаммы в 9,5±1,7% (26 из 274) случаев принадлежали к оптохин резистентному (optR) фенотипу пневмококка. Из них только в 2-х случаях вид был подтвержден в реакции латекс-агглютинации с пневмококковым реагентом, другие были не агглютинабельны. Метод ПЦР в 100% случаев подтвердил принадлежность испытуемых штаммов к виду *S.pneumoniae*. Не исключено, что в рутинной практике часть штаммов с атипичными характеристиками «теряется» и идентифицируется как зеленящие стрептококки, принадлежащие к нормальной микрофлоре человека.

Мы усовершенствовали и внедрили в лабораторную практику метод изучения микроколоний зеленящих стрептококков [149], заключающийся в использовании специального пористого фильтра («метод фильтров») в качестве носителя для культивирования пневмококков и позволяющий диагностировать *S.pneumoniae* (рационализаторское предложение №1558). С целью оценки специфичности и чувствительности предлагаемого метода детекции оптохин-резистентных штаммов *S.pneumoniae* комплексное тестирование проведено у 13 штаммов α -гемолитических стрептококков, изолированных из бронхиального секрета у детей, больных внебольничной пневмонией, которые по морфологическим признакам можно было отнести к виду *S.pneumoniae*. Дифференцировали компактную структуру микроколоний – КСМ и цепочковую – ЦСМ. В контроле чистую культуру

тестируемого штамма исследовали методом ПЦР для выявления ДНК пневмококка. Из 13 штаммов 8 (61,5%) были идентифицированы как *S.pneumoniae* методом ПЦР. Компактная структура микроколоний, выявленная с применением «метода фильтров», характерная для пневмококка установлена в 11 случаях (81,6%). В 73% (8 из 11) случаев отмечено совпадение результатов «метода фильтров» и ПЦР идентификации. Частота идентификации методом ПЦР составила 0,61, «методом фильтров» – 0,85. Снижение абсолютного риска составило -0,24, относительный риск составил 0,71, снижение относительного риска составило 0,29. Повышение абсолютной пользы равно 0,24. При доверительной вероятности 0,95 чувствительность и прогностическая ценность метода составила 73%, специфичность – 27%.

Таким образом, было показано, что в комплексе методов идентификации атипичных пневмококков можно с достаточно высокой степенью достоверности использовать метод изучения морфологии микроколоний α -гемолитических стрептококков с применением пористого фильтра. Компактный характер микроколоний указывает на принадлежность к виду *S.pneumoniae* с прогностичностью 73%, цепочковый характер микроколоний в 100% отрицает *S.pneumoniae*.

Было установлено достоверное различие в частоте циркуляции optR - фенотипа *S.pneumoniae* у детей с острой и хронической бронхолегочной патологией. Штаммы *S.pneumoniae*, изолированные из бронхоальвеолярного лаважа у детей с пороками развития легких в период обострения заболевания в 18,2% (8 из 44) случаев принадлежали к optR-фенотипу, а изолированные из трахеального аспирата при острой пневмонии – в 7,47% (17 из 230) случаев, различие достоверно ($p=0,023$). Полученные данные, свидетельствуют о том, что у больных с хроническими заболеваниями легких преобладает выделение optR-фенотипов пневмококка, формирующих его резистентность. У носителей выявляли optR-фенотип пневмококка в 17,7% (3

из 17) случаев, статистически достоверного различия по частоте обнаружения с клиническими штаммами не получено ($p=0,179$).

Итак, полученные результаты свидетельствуют о циркуляции нетипичных штаммов *S.pneumoniae* в детской популяции с большей частотой у носителей (15%) и у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания (18,2%) и с меньшей – у больных острой пневмонией (7,4%).

Одной из существенных фенотипических характеристик, имеющей клиническое значение, является серологическая принадлежность микроорганизма. Типирование серологических вариантов *S.pneumoniae* проводилось у «клинических» и носоглоточных штаммов в период с 2001 до 2011г.

По результатам серологического типирования 141 штамма *S.pneumoniae*, установлена циркуляция 8 серотипов (1, 3, 4, 5, 8, 14, 25, 37) и 5 серогрупп (6, 9, 15 и 23) (табл. 8).

Чаще других выявляли 1 серотип, 6 и 19 серогруппы. Серотипу 1 принадлежали $29\pm 3,8\%$ (41 из 141), 19-й – $30,5\pm 3,8\%$ (43 из 141) и 6-й – $17\pm 3,5\%$ (24 из 141) штаммов.

Носоглоточные штаммы представлены только выше перечисленными 3-мя вариантами: 1 серотипом, 6 и 19 соответственно в $15\pm 7,9\%$, $30\pm 10,2\%$ и $55\pm 11,1\%$ случаях.

Этот же спектр вариантов среди «клинических» штаммов выделяли с частотой $31,4\pm 4,2\%$, $14,9\pm 3,2\%$ и $26,4\pm 4,0\%$ случаев соответственно.

Статистически значимое различие получено между частотой циркуляции «клинических» и носоглоточных штаммов пневмококка 19 серогруппы, достоверно чаще выявленной у носителей ($p=0,005$) и 1 серотипа, чаще выявленного у больных ($p=0,05$).

Таблица 8

Частота детекции серовариантов *S. pneumoniae* при патологии органов дыхания и у носителей, абс./%±m

Сероварианты	Острые заболевания				ХНЗЛ					Клинический штаммы n=121	Носоглоточные штаммы n=20	Всего вариантов n=141
	Пневмония n=79		Бронхит n=11		Всего n=31	Пороки n=11	РОБ n=15	БА n=5				
	Всего n=90											
K1	$\frac{25}{27,7\pm4,7}$	$\frac{19}{24,1\pm4,8}$	$\frac{6}{55,0\pm15,0}$	$\frac{13}{41,9\pm8,9}$	$\frac{5}{45,5\pm15,0}$	$\frac{3}{60\pm22}$	$\frac{38}{31,4\pm4,2}$	$\frac{3}{15,0\pm7,9}$	$\frac{41}{29,1\pm3,8}$			
K3	$\frac{5}{5,6\pm2,4}$	$\frac{4}{5,1\pm2,4}$	$\frac{1}{9,1\pm8,7}$	$\frac{2}{6,5\pm4,4}$	0	$\frac{1}{20\pm17,9}$	$\frac{7}{5,8\pm2,1}$	0	$\frac{7}{4,9\pm1,8}$			
K4	$\frac{2}{2,2\pm2,2}$	$\frac{1}{1,3\pm1,3}$	$\frac{1}{9,1\pm8,7}$	$\frac{1}{3,2\pm3,1}$	$\frac{1}{9,0\pm8,6}$	0	$\frac{2,5\pm1,4}{2,5\pm1,4}$	0	$\frac{3}{2,1\pm1,2}$			
K5	$\frac{1}{1,1\pm1,1}$	$\frac{1}{1,3\pm1,3}$	0	$\frac{1}{3,2\pm3,1}$	0	0	$\frac{1,6\pm1,1}{1,6\pm1,1}$	0	$\frac{2}{1,4\pm0,9}$			
K6	$\frac{17}{18,9\pm4,1}$	$\frac{16}{20,3\pm4,5}$	$\frac{1}{9,1\pm8,7}$	$\frac{1}{3,2\pm3,1}$	0	0	$\frac{18}{14,9\pm3,2}$	$\frac{6}{30,0\pm10,2}$	$\frac{24}{17,0\pm3,2}$			
K8	$\frac{2}{2,2\pm2,2}$	$\frac{2}{2,5\pm2,4}$	0	$\frac{4}{12,9\pm6,0}$	$\frac{2}{18,1\pm11,6}$	0	$\frac{6}{4,9\pm1,9}$	0	$\frac{6}{4,3\pm1,7}$			
K9	$\frac{1}{1,1\pm1,1}$	$\frac{1}{1,3\pm1,3}$	0	0	0	0	$\frac{1}{0,8\pm0,8}$	0	$\frac{1}{0,7\pm0,7}$			
K14	$\frac{3}{3,3\pm1,9}$	$\frac{2}{2,5\pm2,4}$	0	$\frac{2}{6,5\pm4,4}$	0	0	$\frac{5}{4,1\pm1,8}$	0	$\frac{5}{3,8\pm1,8}$			
K15	0	0	0	$\frac{1}{3,2\pm3,1}$	0	0	$\frac{1}{0,8\pm0,8}$	0	$\frac{1}{0,7\pm0,7}$			
K19	$\frac{26}{28,9\pm4,7}$	$\frac{25}{16,9\pm4,8}$	$\frac{1}{9,1\pm8,7}$	$\frac{6}{19,4\pm7,1}$	$\frac{3}{27,3\pm13,4}$	$\frac{1}{20\pm17,9}$	$\frac{32}{26,4\pm4,8*}$	$\frac{11}{55,0\pm11,1}$	$\frac{43}{30,5\pm3,9}$			
K23	$\frac{5}{5,6\pm2,4}$	$\frac{4}{5,1\pm2,4}$	$\frac{1}{9,1\pm8,7}$	0	0	0	$\frac{5}{4,1\pm1,8}$	0	$\frac{5}{3,5\pm1,5}$			
K25	$\frac{1}{1,1\pm1,1}$	$\frac{1}{1,3\pm1,3}$	0	0	0	0	$\frac{1}{0,8\pm0,8}$	0	$\frac{1}{0,7\pm0,7}$			
K37	$\frac{1}{1,1\pm1,1}$	$\frac{1}{1,3\pm1,3}$	0	0	0	0	$\frac{1}{0,8\pm0,8}$	0	$\frac{1}{0,7\pm0,7}$			
VIII	$\frac{1}{1,1\pm1,1}$	$\frac{1}{1,3\pm1,3}$	0	0	0	0	$\frac{1}{0,8\pm0,8}$	0	$\frac{1}{0,7\pm0,7}$			

Примечание: * - достоверное различие между клиническими и носоглоточными штаммами, $\alpha < 0,05$

Остальной спектр серовариантов принадлежал «клиническим» штаммам пневмококка (n=121) и включал: 3 серотип – 5,8% (7) штаммов, 8-й – 4,9% (6), 14-й – 4,1% (5), 4-й – 2,5%, (3), 5-й – 1,6% (2), 15-й, 25-й и 37-й серотипы по 0,8% (1) штаммов; 23-ю – 4,1% (5) и 9-ю серогруппы – 0,8% (1) штаммов (рис. 8).

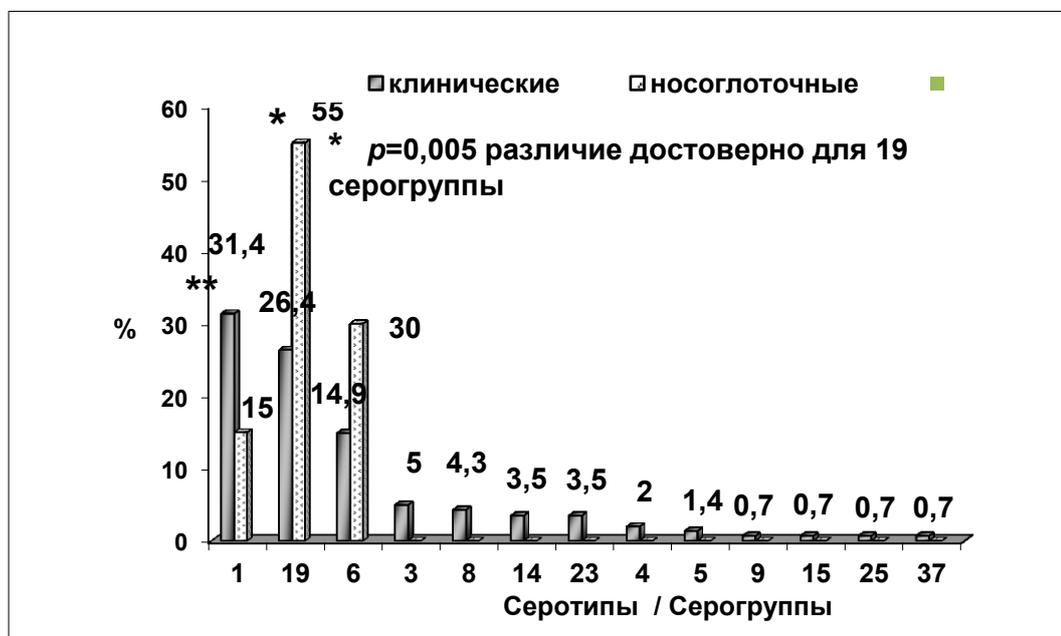


Рис. 8. Частота и спектр серологических вариантов клинических и носоглоточных штаммов *S.pneumoniae* (%).

У детей с острой и хронической патологией органов дыхания были установлены различия в спектре и частоте выявления серовариантов пневмококка. При внебольничной пневмонии спектр серовариантов включал 85,7±9,3% (12 из 14) из всех выявленных. В группе острых бронхитов спектр в 2 раза уже, включал серотипы 1, 3, 4, серогруппы 6, 19 и 23. В группе пороков развития легких выявлено только 4 варианта – 1, 4, 8 и 19. Узкие спектры определяли также в группах детей с бронхиальной астмой – 3 варианта – 1, 3 и 19. В популяции «клинических» штаммов, таким образом, преобладали те же штаммы, что и у носителей, но присутствовали такие вирулентные варианты как 3 серотип, 23 серогруппа, 8, 14, реже – 37, 25, 9 серогруппы.

При анализе взаимосвязи наиболее часто выявляемых в популяции серовариантов между «клиническими» и носоглоточными штаммами было показано отсутствие взаимосвязи между носоглоточными и клиническими

штаммами серотипа 1 (коэф.ассоциации $Q=0,38$) и наличие достаточно ярко выраженной связи между носоглоточными и «клиническими» штаммами серогрупп 6 и 19 ($Q=0,64$ и $Q=0,5$ соответственно). Таким образом, можно заключить, что 1 серотип *S.pneumoniae* вероятно принадлежит к «клиническим» штаммам, что доказывает его этиологическое значение при пневмониях у детей, а 6 и 19 серогруппы тесно связаны с носоглоточным носительством *S.pneumoniae*. Повозрастной анализ штаммов пневмококка изолированных у детей с пневмонией показал отсутствие серогруппы 19 у детей в возрасте до 1 года, максимальную долю вариантов 1, 19 и 6 у детей в возрастной в группе от 1 – до 3 лет и снижение доли этих серовариантов у детей дошкольного и школьного возраста. Данный факт согласуется с высоким уровнем заболеваемости пневмонией детей в возрастной группе от 1 до 3 лет и с повышенной частотой носительства штаммов 6 и 19 серогрупп (рис. 9).



Рис. 9. Повозрастная частота выявления основных серовариантов «клинических» штаммов *S.pneumoniae* у детей в Хабаровском крае (%) (n=79)

Дальнейшие наблюдения за серотипами пневмококка показало изменение циркуляции вариантов среди «клинических» штаммов: уменьшение 1 серотипа и увеличение 19 серогруппы и невакцинальных штаммов (рис. 10).

Надо отметить, что из 14 установленных вариантов 11 входят в состав вакцины «Пневмо-23», рекомендуемой для вакцинации у детей старше 2 лет, но в ней отсутствуют 25 и 37 варианты.

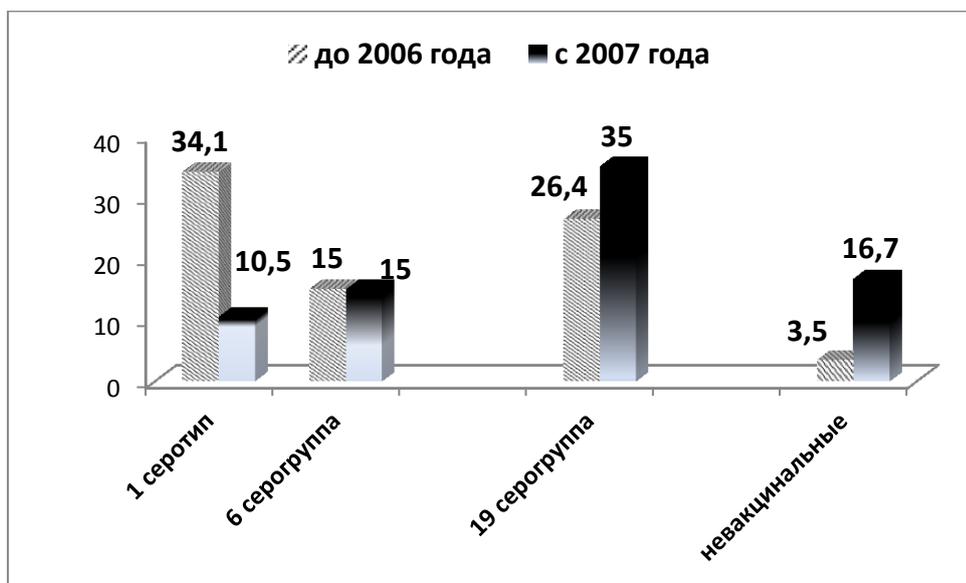


Рис. 10. Динамика циркуляции основных серовариантов *S.pneumoniae*, циркулирующих в г. Хабаровске.

Каждая доза (0,5 мл) 7-валентной конъюгированной вакцины PCV-7 содержит 2 мкг капсульных полисахаридов серотипов 4, 9V, 14, 19F и 23F; 2 мкг олигосахарида серотипа 18С; а также 4 мкг полисахарида серотипа 6В. Данные серотипы, как и показали наши исследования, содержатся в популяции инвазивных и носоглоточных штаммов пневмококка и циркулируют у детей в Хабаровском крае. По данным ВОЗ (Еженедельный эпидемиологический бюллетень, 2007) активное внедрение в последние годы во всем мире 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины PCV-13 позволяет добиваться эрадикации основных инвазивных вариантов пневмококка, циркулирующих в мире.

Таким образом, выявленный спектр серовариантов, высокий уровень носительства пневмококка, позволяет рекомендовать активное внедрение вакцинации против пневмококковой инфекции у детей Хабаровского края с использованием обеих вакцин в соответствующих возрастных группах.

Вторым по значимости в этиологии респираторной патологии у детей является *H.influenzae*. Установлены различия биохимических вариантов (или биотипов) «клинических» и носоглоточных штаммов *H.influenzae*. На основании тестов (по M.Kilian), определяющих продукцию индола, уреазную

активность и орнитиндекарбоксилазную активность выделяют 8 биотипов *H.influenzae*. Определение биотипов имеет эпидемиологическое значение.

У носителей *H.influenzae* преобладал II биотип с частотой 30,3%, и III и VIII биотипы, оба с частотой 18,2%. Выделяли также VII и IV биотипы с частотой 15,2% и 6,1% соответственно. Полученные результаты отличаются от литературных данных тем, что у носителей достаточно часто выявляли VIII, VII и IV, нетипичные для носоглоточных штаммов.

«Клинические» штаммы *H.influenzae* в 32,5% случаев (13 из 40) принадлежали к I биотипу, который относят к инвазивным штаммам.

При острой пневмонии I биотип составил 26,9% (7 из 26), при хронической патологии органов дыхания – 42,8% (6 из 14). Что отражает большую значимость гемофильной инфекции при хронических заболеваниях органов дыхания. При острой пневмонии кроме первого биотипа выявляли еще 6 биотипов: чаще других обнаруживали III биотип (23,1%), II и IV (по 15%), остальные – V, VI и VIII в редких случаях. Не определяли VII биотип, выделяющийся у носителей.

У детей с хронической патологией выявляли меньший спектр – 3 биоварианта *H.influenzae*-I (42,8%), IV (50%) и VIII (14,2%).

Таким образом, по результатам фенотипирования «носоглоточных» и клинических штаммов, установлено, что носоглоточные штаммы в большинстве случаев принадлежат к неинвазивным II-му и III-му биотипам, что согласуется с литературными данными [28, 34]. Особенностью носоглоточных штаммов, циркулирующих в Хабаровском крае является присутствие среди изолятов VIII, VII и IV биотипов, нетипичных для носителей. Не выявлено носоглоточное присутствие I биотипа, несмотря на высокую частоту обнаружения *Hib* у носителей в организованном коллективе.

Таким образом, клинические штаммы отличаются разнообразием биотипов, более характерным для острой пневмонии и включают с большой частотой (32,5–42,8%) I биотип *H.influenzae*, который относят к инвазивным штаммам.

Одним из факторов колонизации для условно-патогенных бактерий, в том числе и *S.pneumoniae* является их адгезивная способность, позволяющая длительно вегетировать на эпителиальных клетках верхних дыхательных путей. Адгезивный процесс бактериальных клеток строго специфичен, осуществляется за счет сложных механизмов, на которые оказывают влияние различные физико-химические и биологические факторы [79].

Проведено сравнение степени адгезивной активности 60 штаммов пневмотропных бактерий, выделенных из трахеального аспирата и БАЛЖ у детей с пневмонией. Как показали результаты исследований, большинство микроорганизмов обладает адгезивной активностью, однако установлены различия степени и частоты адгезивной активности у разных видов бактерий.

У *S.pneumoniae* и *Enterobacter spp.* средняя адгезивная активность оказалась нулевой – 1,6 и 0,7, у *H.influenzae* и *E.coli* – низкой – 1,9 и 2,1, у *P.aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* – средней – 3,0, 3,7 и 2,7, у *S.aureus* и *Proteus spp* – высокой – 7,4 и 6,0 соответственно.

Несмотря на нулевой средний показатель адгезивной активности, выявленный у *S.pneumoniae*, в 40% (8 из 20) случаев было установлено ее наличие (табл. 9). Адгезивно активные штаммы в 30% (6 из 20) случаев обладали низкой и только 10% (2 из 20) средней степенью активности.

Частота детекции адгезивной активности в группах основных возбудителей пневмонии наиболее высока у грамположительных кокков (табл. 9). В остальных группах достоверных различий с пневмококками в частоте детекции адгезии не установлено, но степень адгезивной активности была различна.

Клинические штаммы со средней степенью активности принадлежали 6 и 19 серологическим группам, с низкой к 6-й, 14-й и 1 серотипу. Среди адгезивно-негативных вариантов встречались различные варианты, в том числе и адгезивно активные – 6,19, 1, 8 и 37.

Таблица 9

Частота выявления адгезивной активности в основных группах микроорганизмов, изолированных из трахеального аспирата при патологии органов дыхания (%)

Группы возбудителей	Нулевая	Низкая	Средняя	Высокая	Детекция адгезии
<i>S.pneumoniae</i> n=20	60	30	10	0	40
<i>H.influenzae</i> n=14	43	36	21	0	57
Грамотрицательные палочки n=18	55	17	11	17	45
Грамположительные кокки n=8	0	0	50	50	100

Адгезивность клинических штаммов *H.influenzae* незначительно превышала показатели активности у *S.pneumoniae*. Средний показатель ИАМ составлял $1,9 \pm 0,3$, показывая низкий уровень адгезии (табл. 10).

Таблица 10

Показатели адгезивной активности «клинических» штаммов *H.influenzae*

№ штамма	СПА	К %	ИАМ	Оценка адгезивной активности
77	0,96	44	2,2	низкая
88	3,36	96	3,5	средняя
97	0,68	40	1,58	нулевая
102	0,12	8	0,15	нулевая
101	0,2	20	1	нулевая
103	0,2	20	1	нулевая
57	1,76	80	2,2	низкая
99	0,24	20	1,2	нулевая
100	0,76	36	2,1	низкая
63	3,64	96	3,8	средняя
65	2,8	88	3,2	средняя
66	0,96	44	2,2	низкая
76	0,6	36	1,76	низкая
97	0,68	40	1,7	нулевая

Примечание: СПА – средний показатель адгезии

В популяции изученных штаммов частота адгезивности *H.influenzae* составила 57% (8 из 14), из них в 36% (5 из 14) случаев установлена низкая и в 21% (3 из 14) средняя степень адгезивности. Достоверных различий в частоте

адгезивности между пневмококком и гемофильной палочкой не установлено ($p=0,3$).

Таким образом, изученные клинические штаммы *H.influenzae*, как и штаммы *S.pneumoniae*, не принадлежали к штаммам, вегетирующим в носоглотке, и штаммы с низким индексом адгезивной активности могут быть отнесены к инвазивным штаммам, имеющим этиологическое значение при интерпретации результатов бактериологического исследования мокроты у больного пневмонией.

Грамотрицательные микроорганизмы, тестируемые для определения адгезивных свойств, включали *E.coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis* (семейство *Enterobacteriaceae*) и неферментирующие грамотрицательные бактерии – *P.aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Последние, как известно, широко обитают в природе, и обладают высокой способностью к созданию биопленок за счет активной адгезивной способности [86].

Исследованные нами клинические штаммы грамотрицательных бактерий в 55% (10 из 18) случаев были адгезивно-отрицательными. Среди адгезивно-положительных штаммов в 17% (у 3-х из 18) установлена низкая адгезивность, в 28% (у 5 из 18) – средняя и высокая. У штаммов грамотрицательных бактерий высокий индекс адгезивности был выявлен у штамма *E.coli* № 495 ИАМ равный 7,36, у *P.mirabilis* № 504 – 14,6 и у *P.aeruginosa* № 899 – 4,7. Средняя адгезивная активность была установлена у 2-х штаммов *A.baumannii* – ИАМ в одном случае в 3,9, в другом – 3,4.

Учитывая полученные данные можно заключить, что большинство клинических штаммов грамотрицательных бактерий с отрицательными и низкими показателями ИАМ можно считать инвазивными, полученными из нижних дыхательных путей. Они могут быть расценены как этиологически значимые. Штаммы с высокими показателями ИАМ вероятно можно отнести к контаминационным, входящим в состав микробиоты верхнего респираторного тракта, использовать в качестве маркера дисбиоза и нарушения колонизационной резистентности макроорганизма.

Самые высокие показатели адгезивной активности были установлены у клинических штаммов *S.aureus*, среди них отсутствовали адгезин-негативные и низко активные микроорганизмы. Различие в частоте выявления признаков активности с пневмококком достоверно ($p=0,0036$). Из тестированных 5 штаммов *S.aureus* у 4-х выявлены высокие показатели ИАМ – от 6,5 до 10,6, и средний показатель близок к высокому – 3,8. Эти данные подтверждают выдвинутое нами предположение о принадлежности штаммов с высокими показателями ИАМ к носоглоточным штаммам, контаминирующим образцы мокроты при заборе материала, которые не должны расцениваться как инвазивные клинические штаммы. Важным фактором колонизационной резистентности и формирования процесса колонизации принадлежит лизоциму, важнейшему элементу врожденного иммунитета. Учитывая широкий спектр микроорганизмов, колонизирующих биотоп верхних дыхательных путей у обследованных нами детей, высокий уровень носительства стафилококков и энтеробактерий, мы провели сравнительные исследования по определению антилизоцимной активности (АЛА) у 89 штаммов микроорганизмов, изолированных из различных биотопов организма: из зева и миндалин, корня языка, из слюны, из мокроты и кишечника.

При изучении АЛА нами установлено, что 40% ($\pm 10\%$) грамотрицательных бактерий не обладали антилизоцимной активностью, что расходилось с литературными данными Бухарина О.В. [22] о наличии АЛА у 90% (± 10) грамотрицательных бактерий. Отсутствовала антилизоцимная активность и у 60-70% (± 20) грамположительных бактерий, выделенных от больных (группа опыт) и носителей (группа контроль).

При сравнении АЛА микроорганизмов, выделенных из биотопа дыхательных путей, наблюдали следующие результаты. В группе опыта (клинические штаммы) 100% изолятов *Staphylococcus spp.* в среднем имели высокие уровни АЛА – $3,98 \pm 0,68$ мкг/мл. *Streptococcus spp.* и *Candida spp.* отличались также выраженной АЛА: $3,05 \pm 0,89$ мкг/мл в 99,1% исследований, $2,83 \pm 0,46$ мкг/мл в 99,8% исследований соответственно.

В группе контроля (носоглоточные штаммы) более низкой АЛА обладали 48% изолятов *Candida spp.*, в среднем $1,03 \pm 0,51$ мкг/мл, низкий потенциал имели 76% *Streptococcus spp.* и 93% *Staphylococcus spp.*: $2,14 \pm 0,22$ мкг/мл и $0,93 \pm 0,73$ мкг/мл соответственно.

При постановке опыта с использованием принципа «отсроченного антагонизма» в случае отсутствия роста тест-культуры *M.lyzodecticus* ATCC 2635 вокруг исследуемого штамма результат *a priori* расценивается как отрицательный результат наличия антилизоцимной активности и наоборот наличие роста – как положительный результат.

Однако в ходе проводимых испытаний нам удалось выявить, что рост тест-штамма может отсутствовать и в случае собственной бактерицидной активности опытных штаммов. При испытании ряда культур мы отметили наличие зоны просветления вокруг отдельных штаммов, при положительном тесте на наличие АЛА (рис.11).

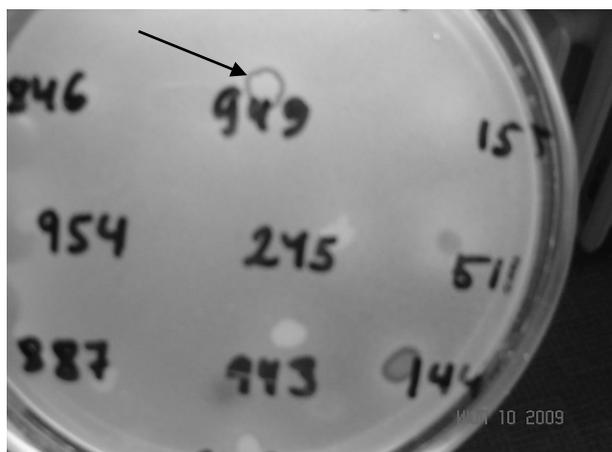


Рис. 11. Наличие зоны просветления вокруг роста штамма *P.aeruginosa* № 949 в положительном опыте по определению АЛА

Модифицировав метод определения АЛА мы выявили различную степень собственной бактерицидной активности у условно-патогенных бактерий (рационализаторские предложения № 2641, 2642, 2643) (рис. 12)

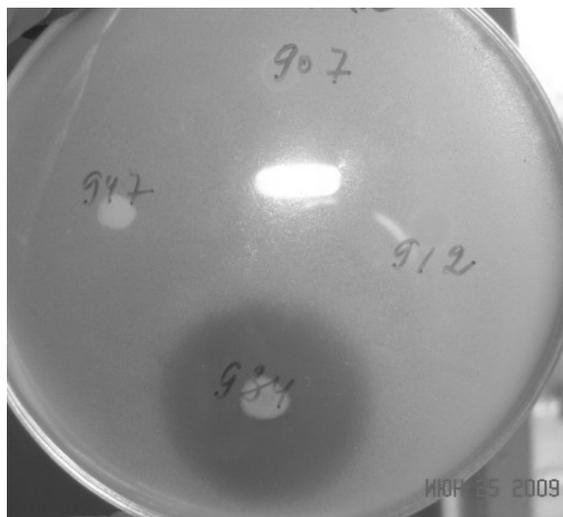


Рис. 12. Зона отсутствия роста тест-штамма *M.lyzodecticus* ATSS 2635 вокруг испытуемого штамма в модифицированном опыте выявления собственной бактерицидной активности микроорганизмов

Мы установили 4 степени антагонистической активности микроорганизмов: высокая – диаметр зоны задержки роста микрококка ≥ 20 мм, средняя – 15-19 мм, низкая – 10-14 мм и минимальная – до 10 мм. Среди бактерий с высоким уровнем бактерицидной активности к микрококку мы выявляли преимущественно микроорганизмы, колонизирующие эпителиоциты верхних дыхательных путей: у *P.auruginosa*, *C.albicans* и *Lactobacillus spp.* она выявлена 50,0% случаев, 66,7% и 50,0% соответственно (различие с частотой выявления высокой степени активности у *E.coli.*, равной 7,4%, достоверно, $p < 0,5$ и $< 0,01$).

Таким образом, кроме выявленной антилизоцимной активности, у грамотрицательных бактерий, грибов и лактобактерий в большей степени, у стафилококков – в меньшей, выявлены антагонистические свойства по отношению к микрококку, который является комменсалом биотопа верхних дыхательных путей и участвует в поддержании нормального биоценоза дыхательных путей. Полученный результат подтверждает наши исследования, показавшие высокий уровень дисбиотических нарушений в верхних дыхательных путях, обусловленный колонизацией условно-патогенными бактериями биотопа носоглотки у детей.

С целью выявления потенциала антиинтерфероновой активности (АИА), одной из существенных характеристик патогенности пневмотропных бактерий,

мы провели сравнительное изучение АИА у штаммов изолированных из двух биотопов организма – дыхательных (89) и мочевых путей (153).

«Клинические» штаммы энтеробактерий, изолированных из трахеального аспирата больных пневмонией, в 56% случаев (14 из 25) имели АИА. Из них достоверно чаще АИА обнаружена у *E.coli* – в 67% (10 из 15) случаев ($p<0,05$). У штаммов *K.pneumoniae* АИА установлена в 67% случаев (2 из 3), однако малое число штаммов не позволило установить достоверность частоты выявления признака. У штаммов *Enterobacter spp.* и *C.freundii* АИА установлена в единичных случаях. Штаммы *P.mirabilis* не имели АИА. У штаммов *P.aeruginosa* АИА выявляли в 33% (4 из 12) случаев. Штаммы *Enterococcus spp.* не имели АИА, как и другие стрептококки. В половине случаев штаммы *S.aureus* обладали антиинтерфероновой активностью (табл. 11).

Таблица 11

Частота выявления АИА у клинических штаммов пневмотропных возбудителей изолированных из трахеального аспирата у детей

Микроорганизмы	Количество штаммов (абс.)	АИА отрицательная		АИА положительная	
		абс.	М±m,%	абс.	М±m,%
<i>S.pneumoniae</i>	17	17	100,0	0	0
<i>H.influenzae</i>	17	17	100,0	0	0
<i>Haemophilus spp.</i>	3	3	100,0	0	0
<i>Enterobacteriaceae</i>	25	11	44,0±9,9	14	56,0±9,9
Из них:					
<i>E.coli</i>	15	5	33,0±12,1	10	67,0±5,1*
<i>Enterobacter spp.</i>	3	2	66,7±33,3	1	33,3±33,3
<i>K.pneumoniae</i>	3	1	33,3±27,2	2	66,7±27,2
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0	0	1	100,0
<i>P.mirabilis</i>	3	3	100,0	0	0
<i>P.aeruginosa</i>	12	8	67,0±16,6	4	33,0±23,5*
<i>S.aureus</i>	8	4	50,0±25,0	4	50,0±25,0
<i>Enterococcus spp.</i>	7	7	100,0	0	0
Всего штаммов	89	65	76,5±4,6	20	23,5±4,6**

Примечание. Различие достоверно: * - $p<0,05$; ** - $p<0,001$

Дополнительно изучена АИА у 4-х контрольных штаммов – *H. influenzae* ATCC 49247, *S.pneumoniae* ATCC 49619, *S.pyogenes* ATCC 19515, *S.aureus* ATCC 6538 P. Антиинтерфероновая активность у музейных штаммов

пневмококка, гемофильной палочки, золотистого стафилококка и пиогенного стрептококка коллекции АТСС не обнаружена. Таким образом, условно-патогенные микроорганизмы *E.coli* и *K.pneumoniae*, изолированные из трахеального аспирата у детей с пневмонией, обладают антиинтерфероновой активностью, подавляют факторы местной защиты и могут быть признаны в качестве пневмопатогенов в 67% случаев бронхолегочных заболеваний. Реже в качестве возбудителей можно признать *P.aeruginosa* и *S.aureus*, наиболее вероятно их роль в качестве персистирующих микроорганизмов, нарушающих нормальный биоценоз дыхательных путей, и вероятных патогенов при снижении иммунной резистентности организма.

С целью выяснения значимости антиинтерферонового фактора в патогенезе пневмонии, мы сравнили наличие этого фактора у штаммов бактерий, изолированных из мочи детей с патологией почек (табл. 12).

Было установлено, что только 27,7% уроштаммов *E.coli* обладают АИА, различие с отсутствием АИА достоверно ($p < 0,001$). Но при этом 67% (25 из 37) АИА-положительных штаммов всех изученных уроизолятов составили именно штаммы *E.coli*.

Таким образом, частота положительного теста АИА у штаммов *E.coli*, изолированных из мокроты, составляющая 67% (10 из 15) оказалась достоверно чаще обнаружения положительного теста у штаммов *E.coli*, изолированных из мочи – 28,7% (25 из 87) ($p = 0,004$; $\chi^2 = 8,14$).

Преобладание частоты выявления АИА отмечено у таких видов уропатогенов как *Acinetobacter baumannii* (60%). Чаще, чем кишечная палочка обладали антиинтерфероновой активностью уроштаммы *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*

Следовательно, сравнительные результаты определения выработки антиинтерферонового фактора у бактерий двух биотопов показали его более высокий потенциал как фактора патогенности, у *E.coli*, связанной с биотопом дыхательных путей.

Частота выявления АИА у клинических штаммов МО,
выделенных из мочи у детей с пиелонефритом

Микроорганизмы	Количество штаммов (абс.)	АИА отрицательная		АИА положительная	
		абс.	М±m, %	абс.	М±m, %
<i>E.coli</i>	87	62	71,3±4,8	25	28,7±4,8*
<i>Proteus spp.</i>	15	9	60,0±12,6	6	40,0±12,6
<i>Klebsiella spp.</i>	10	6	60,0±15,5	4	40,0±15,5
<i>Citrobacter spp.</i>	4	3	75,0±21,6	1	25,0±21,6
<i>Enterobacter spp.</i>	3	2	66,7±27,2	1	33,3±27,2
Всего <i>Enterobacteriaceae</i>	119	82	68,9±4,2	37	31,1±4,2**
<i>P.aeruginosa</i>	3	3	100,0-57,1	0	0+57,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	2	40,0±21,9	3	60,0±21,9
Всего неферментирующие бактерии	8	5	62,5±17,1	3	37,5±17,1
<i>Enterococcus spp.</i>	22	19	86,4±7,3	3	13,6±7,3***
<i>S.epidermidis</i>	3	3	100,0-57,1	0	0+57,1
<i>S.saprophyticus</i>	1	1	100,0-80,0	0	0+80,0
Всего грамположительных кокков	26	23	88,5±6,3	3	11,5±6,3^
Всего штаммов	153	110	71,9±3,6^	43	28,1±3,6^^

Примечание. Различие достоверно: *, ***, ^, ^^ - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$.

Это вероятно обусловлено особенностями местного иммунитета дыхательной системы. Таким образом, при оценке результатов бактериологического исследования трахеального аспирата, комплексная оценка таких факторов как адгезивность, антилизоцимная и антиинтерфероновая активность, собственная бактерицидная активность против комменсалов респираторного биотопа могут являться маркерами принадлежности штаммов либо к колонизирующим носоглотку бактериям либо к этиологически значимым штаммам, причастным к воспалительному процессу в легких.

Высокие показатели адгезивности и низкая антилизоцимная активность изолятов респираторного тракта являются маркерами колонизации, свидетельствуют об адаптации носоглоточных штаммов к условиям колонизации, т.е. эти показатели указывают на носоглоточное происхождение изолятов. Напротив низкие или нулевые показатели адгезивности *S.pneumoniae* и *Enterobacter spp.*, *H.influenzae* и *E.coli*, *P.aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*

(до 4,0), высокая антилизоцимная активность (концентрация лизоцима более 2,5 мкг/мл) указывают на инвазивный характер изолятов респираторно биотопа. Антиинтерфероновая активность у грамотрицательных бактерий (*E.coli* и *K.pneumoniae*), изолированных из трахеального аспирата, указывает на их вероятную роль в качестве пневмотропного агента. Реже в качестве возбудителей можно признать *P.aeruginosa* и *S.aureus*, не обладающих антиинтерфероновой активностью.

Важной фенотипической характеристикой бактерий является устойчивость к антимикробным препаратам (табл.13).

Таблица 13

Чувствительность клинических штаммов *S.pneumoniae* к антибиотикам

Антибиотик	Ч ¹ %	УР ² %	Р ³ %	МПК ₅₀ ⁴ мг/л	МПК ₉₀ ⁵ мг/л	Диапазон МПК мг/л
Пенициллин	75,0	17,6	7,4	0,03	0,5	0,03-4
Амоксициллин	94,4	5,6	0	0,03	0,125	0,03-4
Цефтриаксон	97,0	0	3,0	0,016	0,25	0,008-4
Цефиксим	83,3	5,6	11,1	0,25	4	0,06-64
Цефтибутен	10,3	35,3	54,4	4	64	0,25-256
Эритромицин	86,8	0	13,2	0,03	2	0,03-128
Азитромицин	80,5	4,5	15,0	0,03	128	0,03-128
Кларитромицин	82,0	3,0	15,0	0,03	128	0,03-128
Спирамицин	80,9	1,5	17,6	0,125	32	0,06-256
Джозамицин	76,4	5,9	17,7	0,125	8	0,03-64
Клиндамицин	82,4	0	17,6	0,03	128	0,03-128
Мидекамицин	82,4	0	17,6	0,125	32	0,06-256
Ципрофлоксацин	100,0	0	0	0,5	1	0,25-2
Левифлоксацин	100,0	0	0	0,5	1	0,125-2
Эртапенем	100,0	0	0	0,015	0,125	0,015-1
Линезолид	100,0	0	0	0,5	0,5	0,06-1
Тетрациклин	60,3	2,9	36,8	0,125	32	0,125-64
Ко-тримоксазол	33,8	27,9	38,3	2	8	0,06-16
Хлорамфеникол	97,1	0	2,9	2	2	0,5-32
Ванкомицин	100,0	0	0	0,25	0,5	0,03-0,5

Примечание: ¹Ч – чувствительные штаммы, ²УР – умеренно резистентные штаммы, ³Р – резистентные штаммы. МПК₅₀ – МПК в отношении 50% штаммов, МПК₉₀ – МПК в отношении 90% штаммов.

Проведено тестирование 68 клинических штаммов *S.pneumoniae*, изолированных из образцов трахеального аспирата детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в клинику НИИ ОМИД в период 2007-

2009 гг. к 20 антимикробным препаратам с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК), МПК₅₀, МПК₉₀, диапазона МПК.

Анализ распределения значений МПК пенициллина показал наличие циркуляции трех субпопуляций пневмококка, мода МПК равна 0,03 мг/л, что превышает показатели диких штаммов пневмококка (0,015 мг/л) в 2 раза (рис. 13)

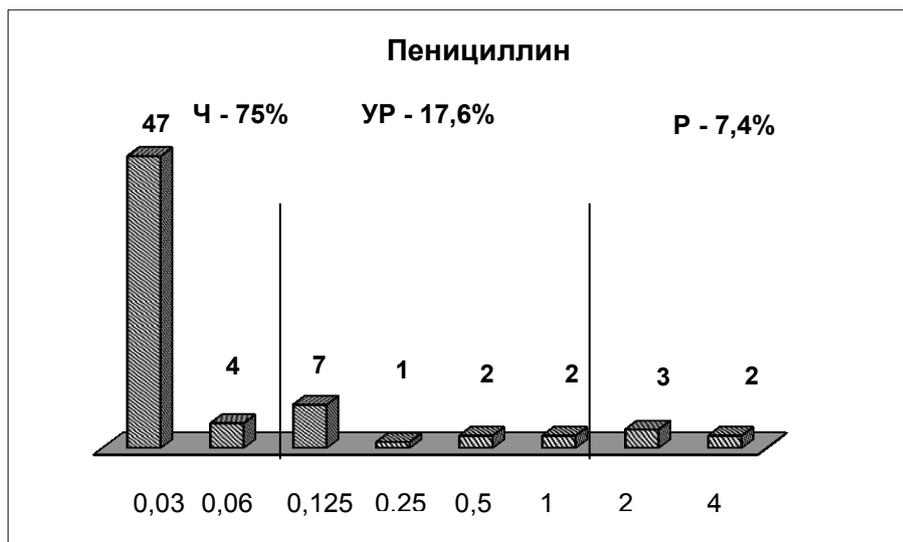


Рис. 13. Распределение штаммов МПК *S.pneumoniae* по значениям МПК пенициллина

Значения МПК₅₀ (0,03 мг/л) находится в зоне чувствительности, МПК₉₀ (0,5мг/л) в зоне умеренной чувствительности. Таким образом, преобладающая субпопуляция *S.pneumoniae* (75%) находится в зоне чувствительности.

Умеренно резистентные (УР) штаммы находится в зоне, пограничной с чувствительными штаммами. Высоко резистентная субпопуляция, представленная изолятами пневмококка с МПК 2 и 4 мг/л, включает 7,4% всех анализированных штаммов. Другие β-лактамы проявляют более высокую активность в отношении пневмококка (рис. 14).

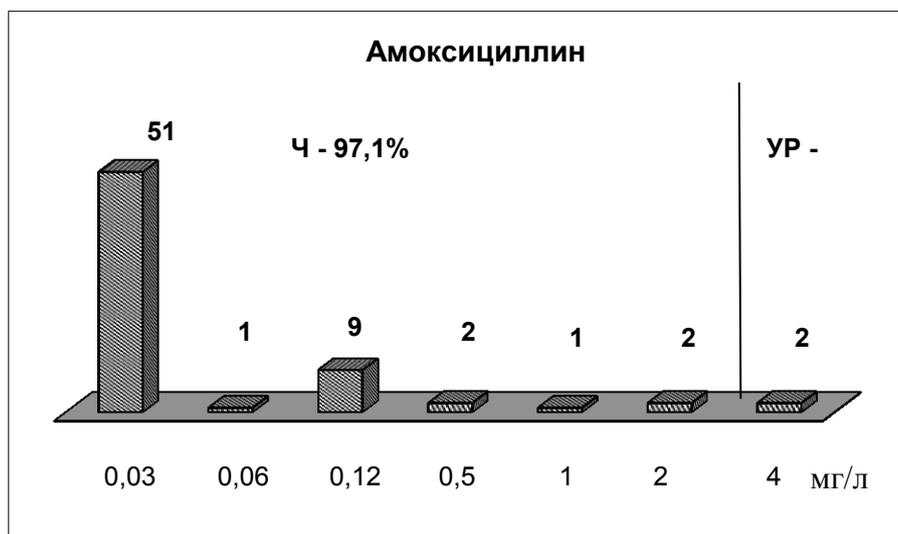


Рис. 14. Распределение штаммов *S.pneumoniae* по значениям МПК амоксициллина

Амоксициллин активен против 94,4% штаммов. МПК₅₀ (0,03 мг/л) и МПК₉₀ (0,125мг/л) амоксициллина находятся в зоне чувствительности, популяция изученных штаммов имеет двухмодальное распределение по уровням резистентности. Различие между чувствительностью пневмококка к пенициллину и амоксициллину показывает выраженную активность последнего и его приоритет в применении для терапии пневмонии.

Цефалоспорины III поколения высоко активны против пневмококка, за исключением цефтибутена, неактивного против большинства штаммов грамм положительных кокков. К цефтриаксону чувствительны 97% штаммов, к цефиксиму – 85,3%, к цефтибутену – только 10%. Цефиксим и цефтибутен отличаются от цефотаксима и цефтриаксона также отсутствием значимой активности в отношении *Staphylococcus spp.*, кроме того, цефтибутен малоактивен в отношении пневмококков и зеленающих стрептококков, что и установлено при исследовании клинических изолятов.

МПК₅₀ цефтриаксона составляет 0,015 мг/л, МПК₉₀ – 0,25 мг/л, соответствуя зоне чувствительности. Мода МПК (0,015 мг/л) соответствует значению «дикой» популяции и отражает высокую чувствительность пневмококка к цефалоспорином 3 и 4 генерации (рис. 15). Распределение МПК

имеет двухмодальный характер: отсутствуют умеренно устойчивые штаммы, резистентные изоляты составили 3% (единичные штаммы).

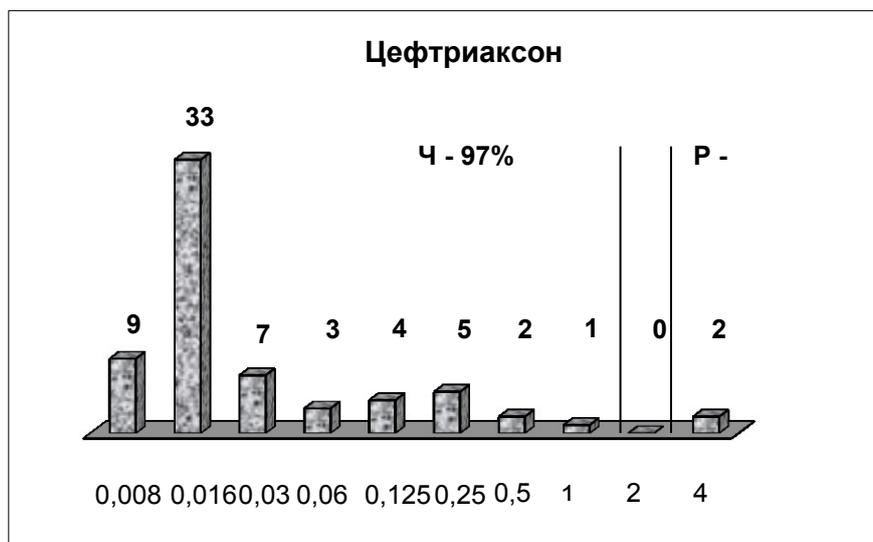


Рис. 15. Распределение штаммов *S.pneumoniae* по значениям МПК цефтриаксона

Активность цефтриаксона/цефотаксима против пневмококка сохраняется на протяжении последнего десятилетия, и ставит их в ряд препаратов выбора в алгоритмах лечения пневмококковой инфекции.

Цефиксим проявляет несколько большую активность против пневмококков, чем цефтибутен, но суммарная устойчивость к нему составила 16,7%. Мода МПК цефиксима (0,125) значительно превышает показатели цефтриаксона (0,015), но, как и МПК₅₀ находится в чувствительном диапазоне, хотя МПК 90 находится в зоне умеренной чувствительности (2мг/л). Кроме того разброс показателей МПК цефиксима составляет от 0,06 до 0,64 мг/л, а цефтибутена еще выше – от 0,25 до 256 мг/л. Таким образом, наличие высоко резистентных штаммов к цефиксиму и цефтибутену, не позволяет рекомендовать их использование для терапии пневмококковой пневмонии.

Макролиды, наряду с пенициллинами, являются препаратами первого ряда в лечении пневмококковых инфекций, особенно в свете повышающейся резистентности к пенициллинам.

Чувствительность к 14-членным макролидам (рис.16) установлена у 82,0 - 86,8% изолятов, среди них наибольшая частота чувствительности выявлена к эритромицину – у 86,8%.

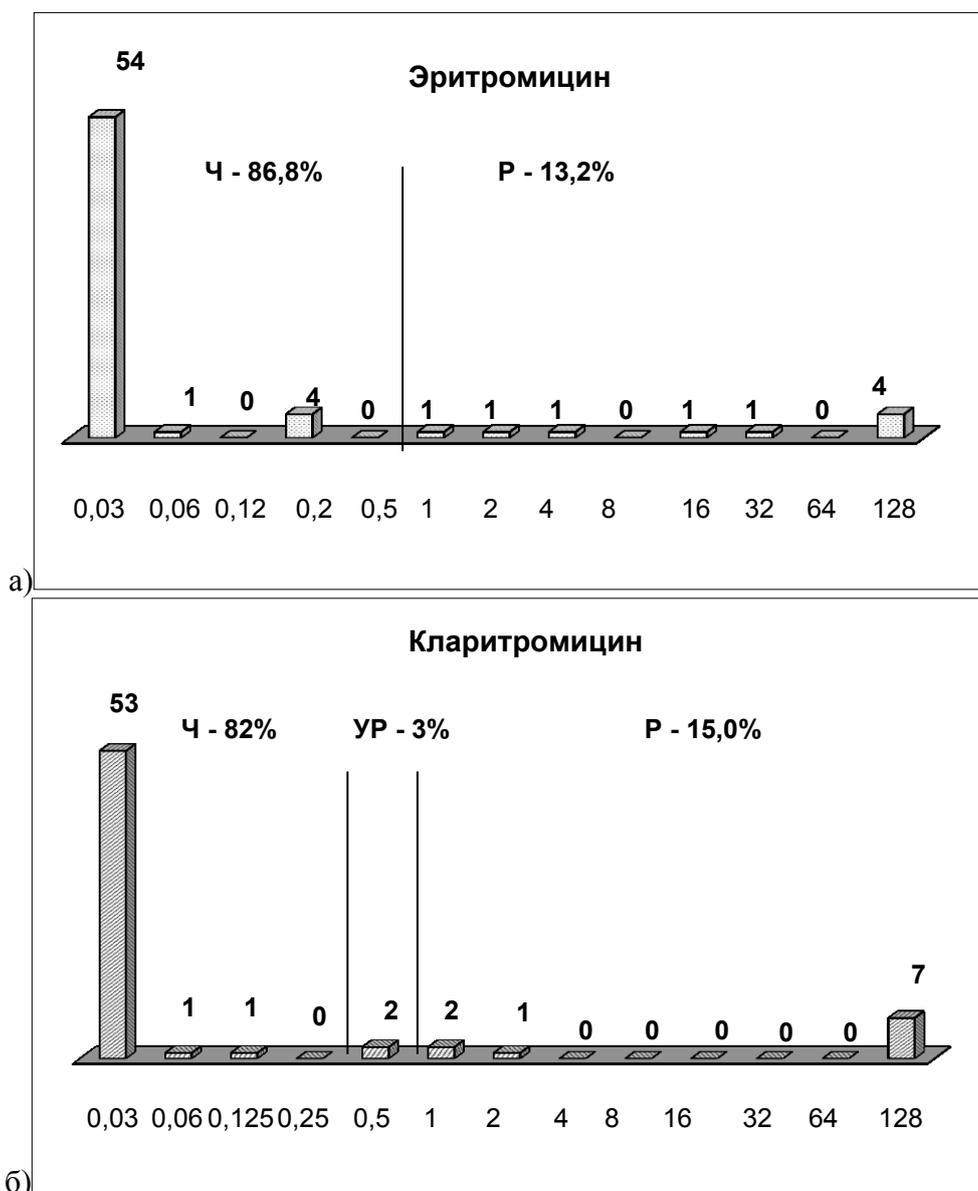


Рис. 16. Распределение штаммов *S.pneumoniae* по значениям МПК. 14 членных макролидов эритромицина (а) и кларитромицина (б)

МПК₅₀ у всех 14-членных макролидов составляет 0,03 мг/л и является наименьшей среди других макролидов. МПК₉₀ эритромицина и кларитромицина составляют 128 мг/л, и находятся в диапазоне резистентности, что отражает присутствие резистентных штаммов пневмококка в популяции изученных клинических изолятов.

МПК₅₀ 15-членного макролида азитромицина (рис. 17) соответствует показателям 14-членных макролидов (0,03), однако МПК₉₀ очень высока и составляет 128 мг/, как и у представителя линкозамидов – клиндамицина.

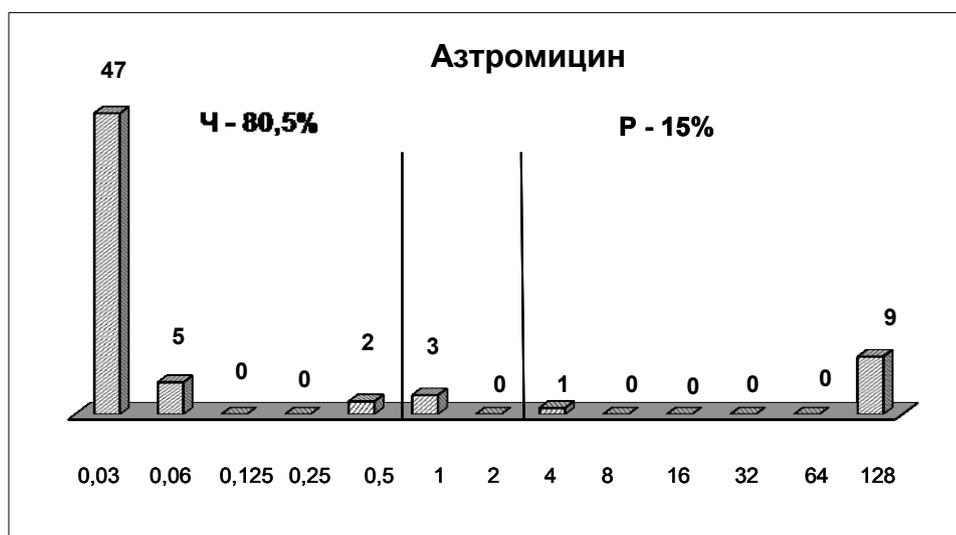


Рис. 17. Распределение штаммов *S.pneumoniae* по значениям МПК азитромицина

Представители 16-членных макролидов – спирамицин, джозамицин и мидекамицин показали наибольшую частоту суммарной резистентности среди других макролидов: от 17,6 до 23,6%, преимущественно за счет резистентных штаммов. МПК₅₀ спирамицина, джозамицина и мидекамицина составила 0,128 мг/л, что еще соответствует зоне чувствительности, МПК₉₀ соответственно составила 32,8 и 32 мг/л и находится в диапазоне резистентности.

Обращает внимание наличие циркуляции высоко резистентных практически ко всем макролидам штаммов пневмококков с показателями МПК до 128 мг/л и 256 мг/л.

Данный факт свидетельствует о циркуляции резистентной к макролидам популяции пневмококков среди клинических штаммов. Среди макролидов наиболее предпочтительным препаратом, согласно полученным результатам, оказался эритромицин. Лучшие показатели чувствительности к нему у клинических изолятов можно объяснить его более редким использованием в клинической практике у детей в настоящее время из за побочных явлений.

МПК₅₀ представителя линкозамидов – клиндамицина соответствует показателям 14-членных макролидов (0,03), находится в зоне чувствительности, однако МПК₉₀ высока составляет 128 мг/мл, как и у 15-членных макролидов.

Высоко активны против пневмококков все препараты группы фторхинолонов (100%). МПК₅₀ и МПК₉₀ левофлоксацина, респираторного фторхинолона, применяющегося ограниченно в педиатрической практике составляют соответственно 0,5 и 1 мг/л, находятся в зоне чувствительности и соответствуют показателям «диких» штаммам.

Мы не выявляли резистентные к левофлоксацину штаммы, обнаруживаемые в других регионах России (Уральский федеральный округ) [77]. Уровни МПК других фторхинолонов – ципрофлоксацина и моксифлоксацина находятся в зоне чувствительности.

МПК₅₀ и МПК₉₀ ципрофлоксацина составляют 0,5 и 1 мкг/мл, моксифлоксацина – 0,125 и 0,25 мкг/мл.

Показатели чувствительности к гемифлоксацину на 3-4 порядка выше по МПК₅₀, чем у других фторхинолонов (0,015 мг/л). МПК₉₀ равно показателю у 50% штаммов, что позволяет отнести этот препарат к группе резервных, наиболее эффективных среди фторхинолонов.

К эртапенему, препарату группы карбапенемов, пневмококк в 100% случаев был чувствителен. МПК₅₀ составила 0,015 мг/л, МПК₉₀ – 0,125 мг/л, все уровни находятся в диапазоне чувствительности, но МПК₉₀ в 2 раза превышает показатель в среднем по России (0,06), отражая более высокий уровень потенциально резистентных штаммов пневмококка к карбапенемам в г. Хабаровске. 4,4% исследованных нами штаммов по значениям МПК (1мг/л) находятся в зоне чувствительности, пограничной с резистентной.

Препарат группы оксазолидинонов высоко активен (100%) против пневмококка: МПК₅₀₋₉₀, и Мода МПК линезолида составляют 0,5 мг/л, соответствуя уровню «диких» штаммов. Диапазон МПК составляет 0,06 – 1 мг/л. К хлорамфениколу (левомецетину) чувствительны 97,1% штаммов. Распределение МПК хлорамфеникола носит двухмодальный характер, МПК₅₀

и МПК₉₀ составляют 2 мг/л и находятся в диапазоне чувствительности, но превышают на 1 порядок уровни «диких» штаммов. Но при этом частота резистентных штаммов в г. Хабаровске самая низкая (2,9%) в сравнении с другими округами России (6–11%) [64].

Ванкомицин-резистентных штаммов мы не выявили, что соответствует общероссийским данным, сохраняющимся с 1999 года. МПК₅₀ и Мода МПК составляет 0,25 мг/л, МПК₉₀ – 0,5 мг/л, оба показателя входят в зону чувствительности. Среди изолятов 17,6% штаммов, находится в зоне, граничащей с умеренно-резистентной. Такая частота пограничных уровней МПК у выявленных изолятов настораживает, поскольку эти штаммы могут оказаться источником появления резистентности к самому «стойкому» препарату – ванкомицину.

Наибольшие показатели резистентности в отношении *S.pneumoniae* установлены у тетрациклина и ко-тримоксазола (триметоприм/сульфаметоксазола) (рис. 18).

Уровни МПК тетрациклина имеют трехмодальное распределение. Согласно МПК тетрациклина наибольшую частоту занимают чувствительные (60,3%) и резистентные (36,8%) штаммы. МПК₅₀ (0,125) входит в зону чувствительности, МПК₉₀ (32) – в диапазон резистентных штаммов. Разброс показателей МПК составляет 0,125 – 64 мг/л.

Распределение МПК ко-тримоксазола носит трехмодальный характер, диапазон МПК составляет 0,06 – 16 мг/л, в котором примерно с равной частотой встречаются чувствительные, умеренно резистентные и резистентные штаммы.

Частота резистентных штаммов пневмококка к ко-тримоксазолу незначительно превышает частоту резистентности к тетрациклину, однако суммарная его устойчивость почти в 2 раза выше и составляет 66,2% за счет доли умеренно резистентных штаммов (27,9%).

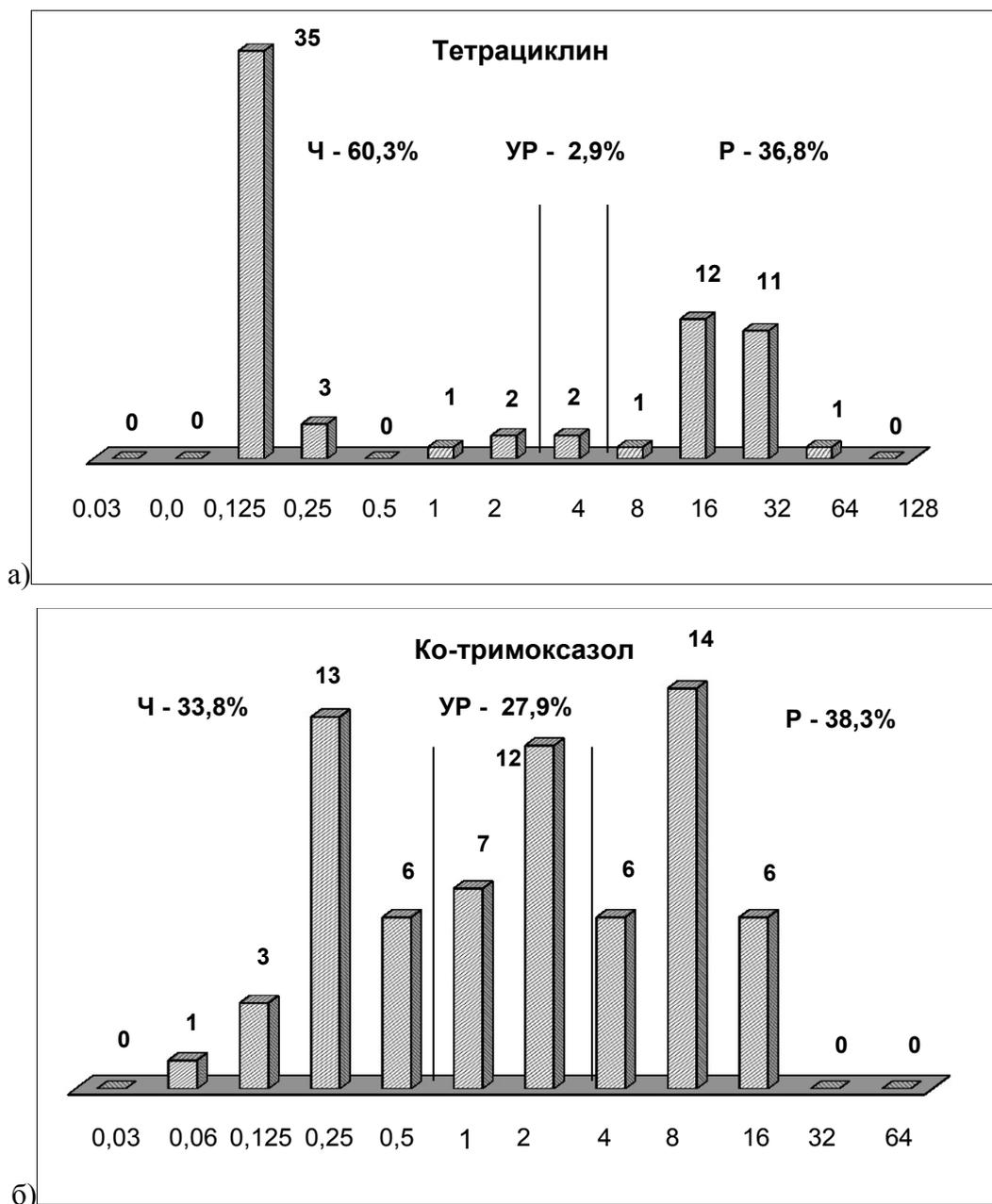


Рис. 18. Распределение штаммов *S.pneumoniae* по значениям МПК тетрациклина (а) и ко-тримоксазола (б)

МПК₅₀ (2 мг/л) входит в зону умеренной резистентности, МПК₉₀ (8 мг/л) – в зону резистентности.

Таким образом, тетрациклин и ко-тримоксазол являются малоактивными в отношении *S.pneumoniae* препаратами, а уровни резистентности превышают показатели, зарегистрированные в других регионах России.

Сравнительная частота выявления резистентных (а) и умеренно резистентных штаммов (б) *S.pneumoniae* в среднем по России и г. Хабаровску

по результатам многоцентрового исследования ПеГАС-III представлена на рис. 19.

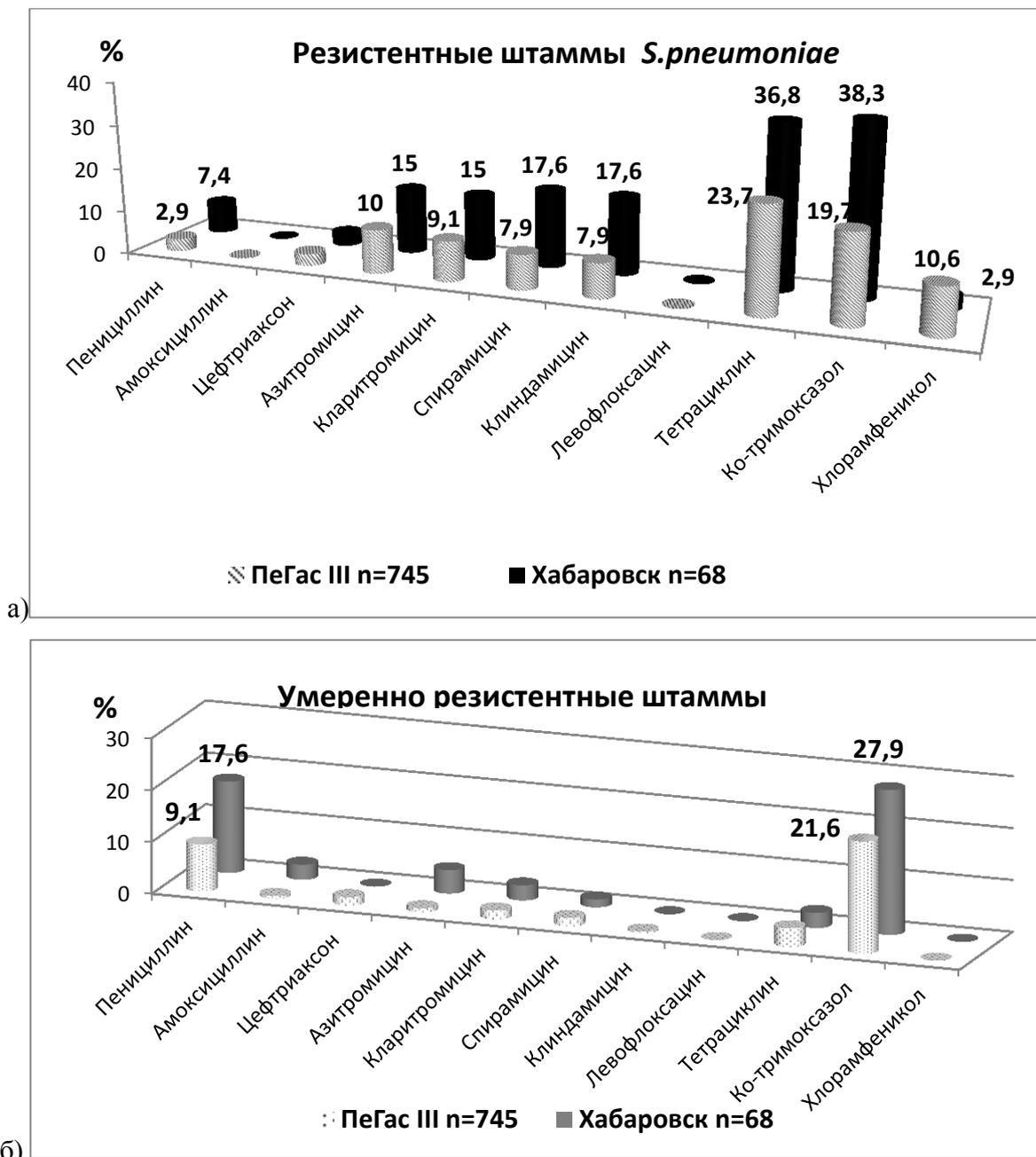


Рис. 19. Сравнительная частота циркуляции резистентных и умеренно резистентных штаммов *S.pneumoniae* по результатам проекта ПеГас III и в г. Хабаровске

Как видно из представленных данных, суммарные уровни резистентности *S.pneumoniae* к пенициллину в г Хабаровске превышают показатели по РФ в 2,2 раза, преимущественно за счет умеренно резистентных штаммов, как и по России. К амоксициллину – в 4,8 раза (при сохранении в целом высоких

показателей чувствительности к последним). Суммарная устойчивость к пенициллину в Хабаровске составляет 25,0% , в РФ – 11,2% ($p=0,0008$).

Частота резистентности к макролидам также превышает показатели по РФ: в Хабаровске резистентность к эритромицину составила 13,2%, в РФ – 4,6% ($p=0,006$), у других представителей этой группы в Хабаровске тоже выявлены достоверно повышенные показатели резистентности.

Другие группы препаратов – тетрациклин и ко-тримоксазол значительно превышают российские уровни резистентности и составляют у исследованных нами штаммов 39,7% и 66% соответственно ($p=0,007$ и $p<0,001$).

Рост устойчивости пневмококка к бета-лактамам и макролидам отмечается как в целом в Российской Федерации, так и в регионах.

Полирезистентностью, то есть устойчивостью к 3 и более классам антибиотиков обладали 25 из 68 (36,8%) исследованных нами штаммов *S.pneumoniae*.

Для сравнения – по данным Р.С. Козлова [64] в среднем по России полирезистентностью в 1999-2003г обладали 11,8% штаммов, в 2004-2005 гг. – 9,6% и в 2006-2009гг. – 14,5% штаммов пневмококка (в 90% случаев изолированных из респираторных образцов). Различия в уровне полирезистентности по годам были статистически не значимыми. Исследованные нами штаммы по уровню полирезистентности в период 2006-2009 гг. превышали общероссийские данные в 2,5 раза.

Важно отметить, что все зарегистрированные полирезистентные штаммы были чувствительны в 100% к левофлоксацину, эртапенему, линезолиду и ванкомицину.

Среди полирезистентных штаммов частота резистентности к отдельным классам была различной (табл. 14).

Так, к пенициллину были суммарно устойчивы 56% штаммов (14 из 25), цефиксиму и цефтибутену – 100%, цефтриаксону – 8% (2 из 25). Макролиды проявляли перекрестную неактивность в отношении полирезистентных

пневмококков с частотой от 36% (эритромицин) до 52% (кларитромицин) штаммов.

Таблица 14

Устойчивость к разным классам антибиотиков у полирезистентных клинических штаммов *S.pneumoniae* n=25 (%)

Антибиотики	УР*	Р*	Суммарная Р
<i>β-лактамы</i>			
Пенициллин	36,0	20,0	56,0
Амоксициллин	8,0	0	8,0
Цефиксим	68,0	32,0	100,0
Цефтибутен	28,0	72,0	100,0
Цефтриаксон	0	8,0	8,0
<i>Макролиды</i>			
Эритромицин	0	36,0	36,0
Азитромицин	12,0	40,0	52,0
Кларитромицин	8,0	44,0	52,0
Клиндамицин	0	48,0	48,0
Джозамицин	8,0	48,0	52,0
Мидекамицин	0	48,0	48,0
Спирамицин	4,0	48,0	52,0
<i>Другие группы</i>			
Тетрациклин	4,0	92,0	96,0
Ко-тримоксазол	20,0	76,0	96,0

Примечание: УР* - умеренно резистентные, Р* - резистентные штаммы

Наибольшая частота суммарной устойчивости проявлялась к тетрациклину – 96% (92% резистентных и 4% умеренно резистентных штаммов) и ко-тримоксазолу – 96% (76% резистентных и 20% умеренно резистентных штаммов).

Высокая частота перекрестной резистентности ко всем группам макролидов объясняется фенотипом резистентности, обусловленным наличием генов *ermB* или (реже) *ermA* (*erythromycin ribosom metilalase*), кодирующих метилирование рибосомальной мишени действия антибиотиков [215, 238]. Среди изученных штаммов наиболее часто, в 13,2% случаев, обнаруживали MLS_B фенотип резистентности пневмококка, обусловленный наличием генов *mef(A)* и *erm(A)*, характеризующийся устойчивостью ко всем группам макролидов. У единичных штаммов (1,5%) отмечался М-фенотип резистентности к макролидам (механизм активного выборока – эффлюкса),

кодируемый геном *mef(A)*, когда при устойчивости к 14-ти и 15-членным макролидам сохранялась чувствительность к 16-членным макролидам и линкозамидам.

Суммарная резистентность носоглоточных штаммов *S.pneumoniae* к пенициллину отличается от показателей клинических штаммов меньшей частотой ($14,2 \pm 5,4\%$), но различие статистически недостоверно ($p=0,24$).

Резистентность носоглоточных штаммов к эритромицину незначительно выше, чем у клинических ($16,4 \pm 5,8\%$). Уровень резистентности к тетрациклину сопоставим с показателем «клинических» штаммов и составляет $42,9 \pm 7,7\%$ (рис. 20).

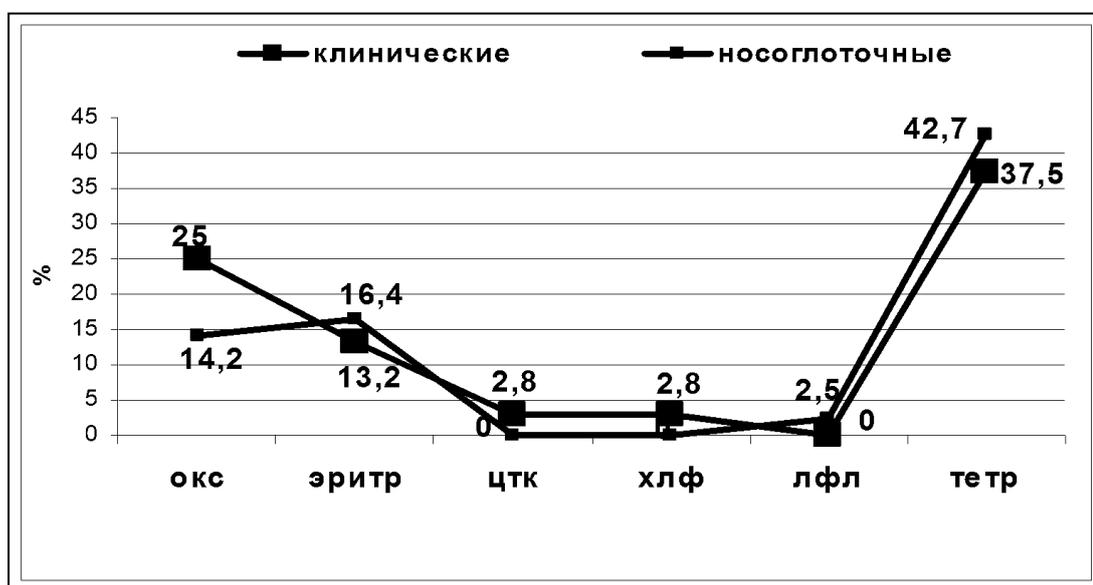


Рис. 20. Сравнительная частота резистентности *S.pneumoniae* «клинических» и носоглоточных штаммов в г. Хабаровске.

Кроме пневмококка диско-диффузионным методом тестированы 82 штамма *H.influenzae*, 79 – *S.aureus*, 74 – *E.coli* и 21 штамм *K.pneumoniae*, изолированных из трахеального аспирата у детей с пневмонией в период с февраля 2007 по февраль 2009 года.

Клинические штаммы нетипируемой *H.influenzae* – *NTHi* в нашем исследовании в 51% случаев были ассоциированы с внебольничной пневмонией, сопровождавшейся сопутствующей патологией в виде синуситов, гайморитов или отитов и в 21% случаев выделены в ассоциации с

пневмококком. Результаты определения чувствительности вышеперечисленных пневмотропных микроорганизмов представлены в табл.15.

Таблица 15

Частота чувствительных, умеренно-резистентных и резистентных штаммов клинических изолятов при пневмонии у детей (2007-2009 гг.) %

Антибиотики	Клинические штаммы возбудителей											
	<i>H.influenzae</i> n=82			<i>S.aureus</i> n=79			<i>E.coli</i> n= 74			<i>K.pneumoniae</i> n=21		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
Ампициллин	56,8	12,3	30,9	30,3	-	69,7	21,6	5,4	73,0	-	-	100,0
Оксациллин 1мкг	-	-	-	58,4	13,0	28,6	-	-	-	-	-	-
Эритромицин	-	-	-	83,1	2,8	14,1	-	-	-	-	-	-
Цефотаксим	90,6	4,7	4,7	-	-	-	53,3	1,7	45,0	71,4	4,8	23,6
Цефоперазон							72,0	-	28,0	-	-	-
Хлорамфеникол	72,1	19,7	8,2	-	-	-	61,7	-	38,3	100,0	-	-
Тетрациклин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Меропенем	98,0	-	2,0	-	-	-	100,0	-	-	100,0	-	-
Кларитромицин	76,7	8,2	15,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Линкомицин	-	-	-	87,8	-	12,2	-	-	-	-	-	-
Амикацин	-	-	-	-	-	-	88,9	11,1	0	72,8	-	27,2
Ванкомицин	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Ципрофлоксацин							90,8	1,5	7,7	95,2	-	4,8
Левифлоксацин	98,0	-	2,0				85,7	-	14,3	95,2	-	4,8

Частота выявления резистентности *NTHi* к ампициллину составила 30,9% случаев. Полученный показатель значительно превышает данные по РФ, опубликованные по результатам многоцентрового исследования ПеГАС в 2005 году – 5,2%. Резистентность к 14-членному макролиду кларитромицину выявлена у 15,1% штаммов, что несколько снижает ценность использования его как препарата выбора. Активны в отношении *NTHi* карбапенемы и респираторные фторхинолоны – частота определения чувствительных штаммов составляет 98% для обоих препаратов. Цефалоспорины 3 поколения активны против *H.influenzae* в 90–95% случаев. Хлорамфеникол проявляет невысокую активность в отношении *H.influenzae*: наличие резистентных штаммов установлено в 8,2% случаев, умеренно резистентных – в 19,7%, суммарная устойчивость составила 27,9%.

Основной механизм резистентности *H.influenzae* связан с продукцией фермента – β -лактамазы. В наших исследованиях продукция β -лактамаз выявлена у 37,5% исследованных штаммов. Кроме того, выявлены штаммы с

изменениями ПСБ (β -лактамаза негативные ампициллин резистентные – БЛНАР) в 10,7% случаев.

Уровни устойчивости *H.influenzae* различаются у клинических и носоглоточных штаммов. Так, если частота устойчивых к ампициллину у клинических штаммов составляет 30,9% (суммарная – 43,2%), то у носоглоточных достигает 61,5%, что при уровне носительства у детей до 60-90% предполагает носоглоточный источник распространения резистентных штаммов.

У носителей превалируют механизмы резистентности *H.influenzae* не связанные с продукцией фермента инактивации беталактамного кольца: продукция бета-лактамаз выявлена у 15,4% носоглоточных штаммов, в то время как у клинических – чаще, чем в 2 раза – в 37,5% случаев.

Резистентность у носоглоточных изолятов таким образом чаще связана с модификацией пенициллин связывающих белков или снижением проницаемости клеточной стенки *H.influenzae*. Однако по некоторым публикациям такие штаммы (БЛНАР) встречаются редко и не имеют клинического значения [112].

Установлена высокая частота устойчивости к антимикробным препаратам у штаммов *S.aureus*, изолированных из трахеального аспирата у детей с пневмонией. К ампициллину выявлена наибольшая частота резистентности – в 69,7% случаев. К эритромицину и линкомицину резистентность определена соответственно, в 16,9 и 12,2% случаев. К ванкомицину резистентных штаммов не выявлено. Среди всех изученных штаммов *S.aureus* в 41,6% случаев выявлены метициллин резистентные стафилококки (*MRSA*). В 45,8% случаев у клинических штаммов *S.aureus* установлена продукция бета-лактамаз. В 16% случаев установлена полирезистентность и наличие сочетанных механизмов резистентности: наличие ПСБ, детерминированных геном *tesA* или их модификацией и продукцией бета-лактамаз. В 34,7% случаев выявлены β -лактамаза-негативные ампициллино-резистентные – БЛНАР штаммы *S.aureus*.

Резистентность клинических штаммов *E.coli*, выделенных из трахеального аспирата, наиболее высока к ампициллину – в 73,0% случаев. Штаммы БЛНАР составили 18,5% от изолятов, устойчивых к ампициллину. К цефотаксиму, цефоперазону и хлорамфениколу установлены также высокие уровни устойчивых штаммов – в 32%, 28% и 38,3% случаев соответственно. В 11,1% случаев выявлена умеренная резистентность к амикацину. К меропенему и левофлоксацину все штаммы были чувствительны.

Клинические штаммы *K.pneumoniae* обладали еще более выраженной устойчивостью: в 100% случаев они были резистентны к ампициллину.

У *E.coli* и *K.pneumoniae* с высокой частотой выявляли штаммы, продуцирующие бета-лактамазу: соответственно – в 68,7% и 70% случаев, а в 16,1% и 27% случаев выявляли полирезистентные штаммы. Можно предполагать их чувствительность к амоксициллину-клавуланату, препарату, защищенному от действия β -лактамаз.

В 23,6%, 27,2% и 4,8% случаев изоляты *K.pneumoniae* были резистентны к цефотаксиму, амикацину и левофлоксацину соответственно. К меропенему и хлорамфениколу были чувствительны все изученные штаммы.

Устойчивость клинических штаммов *P.aeruginosa* превысила пороговый уровень резистентности к цефалоспорином 3 поколения и составила 25% от всех исследованных изолятов. Однако этот показатель значительно ниже данных, полученных в многоцентровом российском исследовании «РЕЗОРТ» в 2002-2004гг., показавших устойчивость *P.aeruginosa* к цефалоспорином III поколения в 48-73% случаев [138]. Аминогликозиды II и III поколения и карбапенемы были активны в отношении 100% штаммов, к гентамицину были устойчивы 11,1% штаммов *P.aeruginosa*.

Следовательно, среди клинических штаммов условно-патогенных пневмотропных возбудителей наибольшие уровни резистентности выявлены у *S.aureus*, *E.coli* и *K.pneumoniae*. В общей популяции изолированных штаммов *S.aureus* продукция β -лактамаз установлена в 45,8% случаев.

β -лактамаза-продуцирующие штаммы *E.coli* и *K.pneumoniae* составили соответственно 68,7% и 70,0% изолятов, а группа БЛНАР – 18,5% и 23,8% от всех штаммов, резистентных к ампициллину.

У *E.coli* выявлены также мультирезистентные штаммы и высокий уровень резистентности к цефалоспорином 3 поколения – цефотаксиму, цефоперазону и к хлорамфениколу в 45,0%, 28,0% и 38,3% случаев соответственно. Высокую активность сохраняют карбапенемы и фторхинолоны, в том числе респираторные.

Полученные региональные данные о частоте циркуляции резистентных возбудителей позволили нам разработать собственные алгоритмы лечения пневмоний с целью адекватного назначения и коррекции эмпирической терапии пневмонии у детей, как в амбулаторной практике, так и в стационаре.

7.4. Структура микробного пейзажа бронхиального секрета при внебольничной пневмонии и оценка значимости условно-патогенных микроорганизмов в этиологии внебольничной пневмонии

Трудности этиологической диагностики пневмоний у детей обусловлены ее полиэтиологичностью [161]. Как уже отмечено выше, сложность оценки результатов бактериологического исследования мокроты и/или трахеального аспирата заключается зачастую в том, что основные возбудители заболевания относятся к условно-патогенным микроорганизмам, колонизирующим носоглотку и контаминирующим образцы аспирата при его взятии.

Положительные результаты посевов из трахеального аспирата у 811 детей с внебольничной пневмонией в диагностически значимых количествах (10^6 КОЕ/мл) получены в 38,1% случаев (309 из 811). В монокультуре положительный результат установлен в 90,6% случаев (280 из 309), бактериальная ко-инфекция выявлена в 9,4% случаев (29 из 309).

В структуре монокультуры микробного спектра трахеального аспирата у детей с пневмонией (рис. 21) *S.pneumoniae* составляет 45,1% штаммов, некапсульные штаммы *H.influenzae* – 16,2%, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* – 27,4% штаммов. Остальные виды пневмотропных бактерий

представлены в небольшом проценте случаев и актуальны только в в некоторых возрастных группах и у детей с неблагоприятным состоянием преморбидного фона.

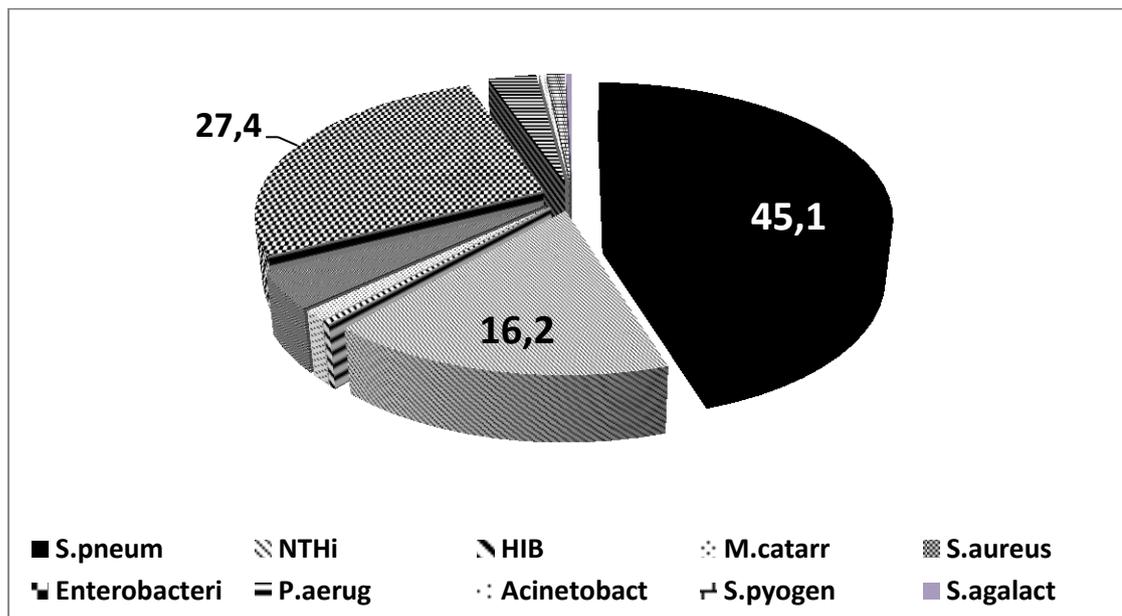


Рис. 21. Структура микробного спектра трахеального аспирата больных ВП, полученного в **монокультуре** в диагностически значимых титрах (%)

У 29 детей установлена бактериальная ко-инфекция (рис. 22).

В 2/3 случаев она представлена ассоциациями пневмококка: в 31% с *NTHi*, в 10,7% – с *M.catarrhalis*, в 25% – с *Enterobacteriaceae*. В 1/3 случаев отмечено сочетание *NTHi* и *Hib* с *Enterobacteriaceae*, в 11% и 4% случаев соответственно, и *NTHi* с *Acinetobacter spp.* – в 4% случаев. Энтеробактерии в 7% случаев выявляли в ассоциации с *P.aeruginosa* и *S.aureus*. Таким образом, в составе смешанной инфекции пневмококки составили большинство – 67% ассоциаций, преимущественно с гемофильной палочкой, с грамотрицательной микрофлорой кишечной группы, и с моракселлой.

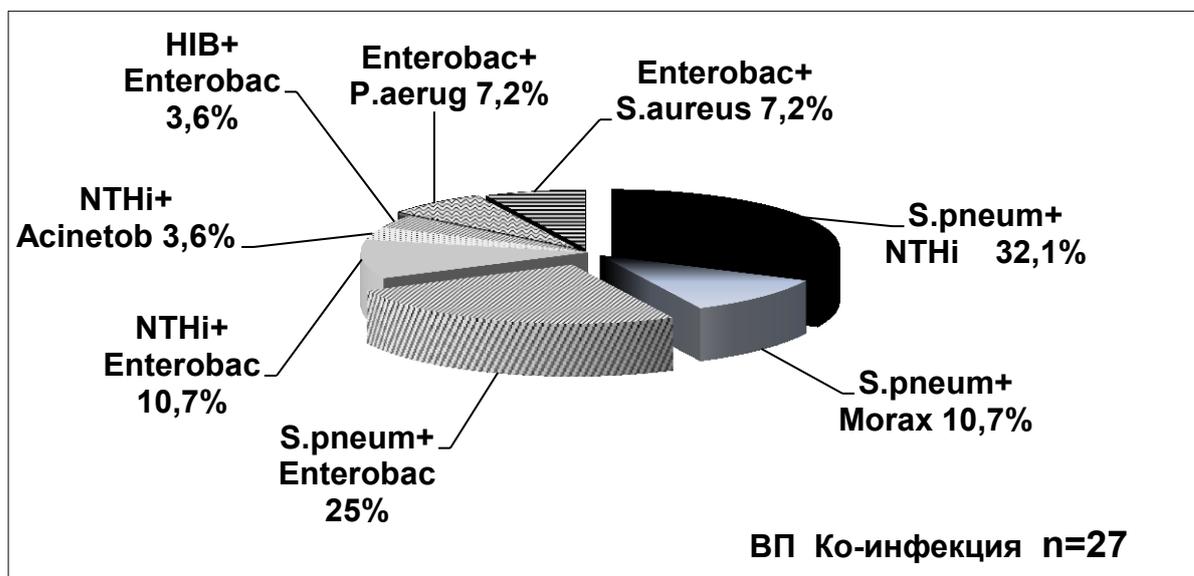


Рис. 22. Структура бактериальных *коинфекций* при внебольничной пневмонии у детей (%)

Динамические наблюдения показали некоторые изменения микробного спектра при внебольничной пневмонии в течение последних 3-х лет. В течение всего периода наблюдения сохранялась доминирующая роль *S.pneumoniae* в этиологическом спектре бронхиального секрета с колебаниями от 32% до 58% в отдельные годы (табл. 16). Частота выявления *H.influenzae* из мокроты при пневмонии различалась в отдельные периоды наблюдения и в среднем составила 6,9% случаев.

Частота обнаружения *Hib* при острой пневмонии составила 0,97% (5,9% случаев из всех клинических штаммов *H.influenzae*). *M.catarrhalis*, в качестве этиологически значимого агента, выделялась нами редко – с частотой от 2,2% до 3,6%. Чаще ее обнаруживали в низких титрах и расценивали как вариант контаминации образца носоглоточной микрофлорой.

Та же тенденция прослеживается в отношении *S.aureus*. Как показано выше, уровень носоглоточного носительства стафилококка в популяции детей Хабаровского края превышает 50% в отдельных группах детей.

Частота выделения и спектр пневмотропных микроорганизмов трахеального аспирата при внебольничной пневмонии у детей в динамике 2001-2009 гг. (абс. / %)

Микроорганизмы	2001-02 n=28	2003 n=39	2004 n=34	2005 n=39	2006 n=45	2007 n=39	2008 n=62	2009 n=22
<i>S.pneumoniae</i>	12/42,8	17/43,6	20/58,8	24 /61,5	26 /57,8	16/41,0	23/37,1	10/45,5
<i>H.influenzae</i> (NTHi)	4/14,2	4/10,3	1 / 2,9	2 / 5,1	3/ 6,7	10/25,6	18/29,0	6/27,3
<i>H.influenzae</i> (Hib)	0	0	2 / 5,8	1/ 2,6	0	0	0	0
<i>M.catarrhalis</i>	1/ 3,60	0	0	1/ 2,6	1 /2,2	1/ 2,6	0	0
<i>S.aureus</i>	2/7,1	4/10,3	1 / 2,9	0	2/ 4,4	1/ 2,6	3/ 4,8	0
<i>Enterobacteriaceae</i>	6/ 21,4	8/ 20,5	9 / 25,5	10 /25,6	11 /24,4	10/ 25,6	18/ 29,0	5/ 22,7
<i>P.aeruginosa</i>	1/ 3,6	3/7,7	1 / 2,9	1/ 2,6	2/ 4,4	1/ 2,6	0	0
<i>Acinetobacter spp.</i>	1/3,6	0	0	0	0	0	0	0
<i>S.pyogenes</i>	1/ 3,6	2/5,1	0	0	0	0	0	1 / 4,5
<i>S.agalactiae</i>	0	1/2,6	0	0	0	0	0	0

В содержимом трахеального аспирата у детей с пневмонией диагностические количества *S.aureus* выявляли с частотой от 2,6 до 10% в разные годы, а присутствие в мокроте этого возбудителя в незначительных количествах объясняется контаминацией пробы.

Тревожным является факт обнаружения в трахеальном аспирате в этиологически значимых количествах грамотрицательных бактерий кишечной группы при внебольничной пневмонии с частотой до 25% в отдельные периоды. При этом прослеживается тенденция к увеличению частоты их выделения в последние годы. Спектр энтеробактерий в трахеальном аспирате при пневмонии достаточно широк (рис. 23).

Структура и частота выделения видов энтеробактерий в течение длительного времени наблюдения практически не менялась. Доминирует выявление *E.coli* – 57,8% и бактерий рода *Klebsiella* – 17,8%, из которых в 11,1% случаев выделяли виды *K.pneumoniae* и в 6,7% – *K.oxytoca*.

Бактерии родов *Citrobacter* и *Enterobacter* в спектре энтеробактерий составляют по 8,9% случаев, *Serratia spp.*, *P.mirabilis* и *Providencia spp.*, соответственно, 3,3%, 1,1% и 1,1% случаев.

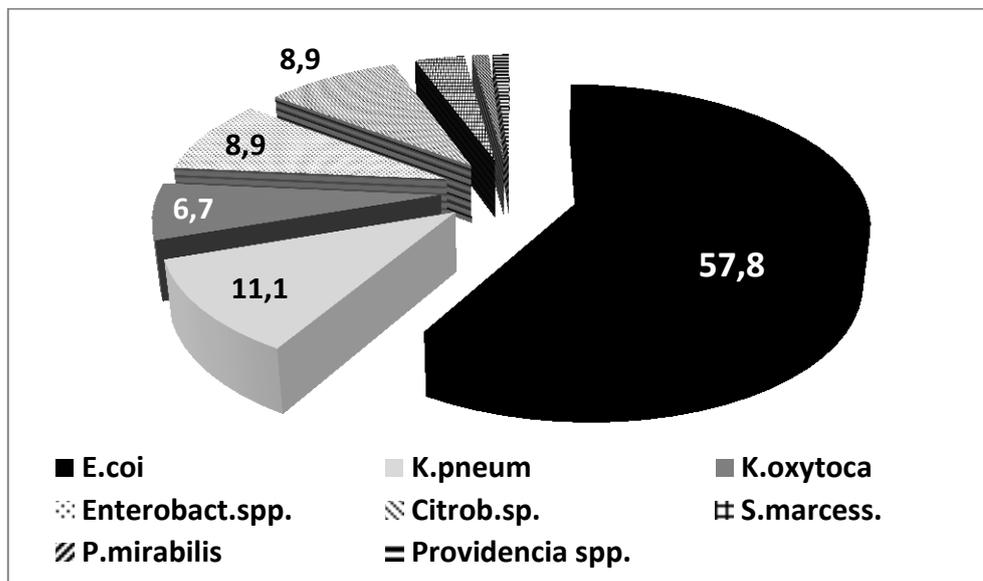


Рис. 23. Структура родов/видов в спектре энтеробактерий, изолированных из трахеального аспирата у детей с внебольничной пневмонией (%)

Часть микробного спектра трахеального аспирата при внебольничной пневмонии занимают неферментирующие бактерии. *P.aeruginosa* относят к роду *Pseudomonas*, аэробных, неферментирующих глюкозу, грамотрицательных палочек, широко распространенных в природе. *P.aeruginosa* наиболее известный вид псевдомонад, вызывающий заболевания у человека, обладающий способностью выживать во влажной среде.

У детей с внебольничной пневмонией, протекающей, как правило, на неблагоприятном преморбидном фоне и/или с наличием повторных случаев пневмонии в раннем возрасте, *P.aeruginosa* выявляли с частотой от 1,7% до 7,1% случаев.

В единичных случаях выделяли *Acinetobacter spp.*, относящийся к роду грамотрицательных коккобактерий, не ферментирующих глюкозу, и, поэтому, не принадлежащий к семейству энтеробактерий. Наибольшее клиническое значение в последние годы принадлежит виду *A.baumannii*, вызывающему нозокомиальные пневмонии и другие оппортунистические инфекции. *A.baumannii* нередко колонизирует оборудование для ингаляций и гемодиализа.

В связи с этим, выявление этого условно-патогенного возбудителя, широко распространенного в окружающей среде в больничном окружении, из респираторных образцов, полученных у детей с внебольничной пневмонией, является свидетельством несостоятельности иммунной защиты у больного ребенка. *Acinetobacter* spp. мы выявляли в 4% в составе ко-инфекции с некапсульными видами *H.influenzae* (см. рис. 22). Стрептококки групп А и В в составе микробного спектра занимали небольшую часть, выявлялись в редких случаях с частотой 1,5% и 2,1% случаев соответственно.

Установлены этиологические различия в разных возрастных категориях больных. Частота выявления микроорганизмов из трахеального аспирата у детей первого года жизни была установлена в 67,8% и 56,0% случаев (рис. 24) у детей первого и второго полугодия жизни соответственно, достоверно чаще, чем в остальных возрастных группах ($p<0,05$).

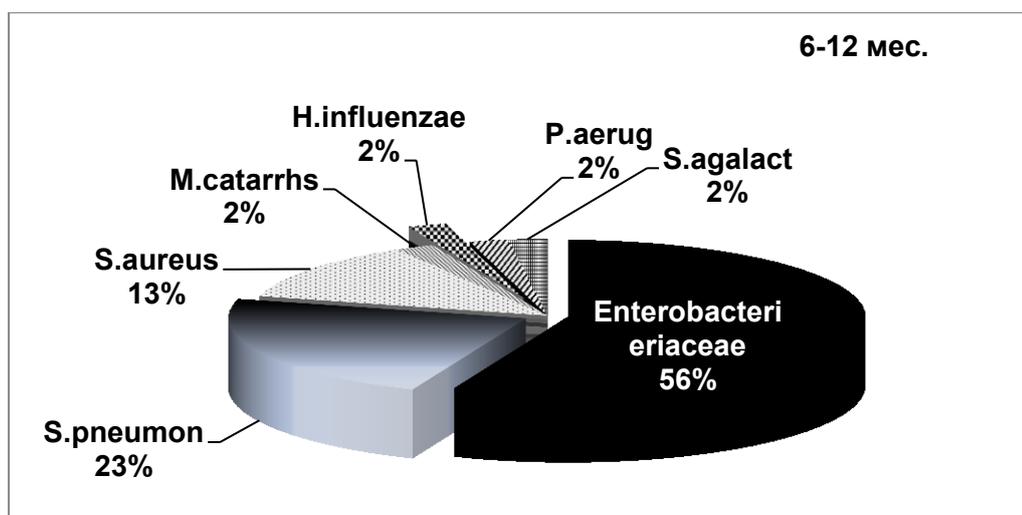


Рис. 24. Этиология внебольничной пневмонии у детей 1-го года жизни (%)

У детей раннего возраста (от 1 до 3 лет) она составила 38,2%, у дошкольников, школьников и подростков была примерно одинаковой – от 22% до 28% случаев (рис. 25).

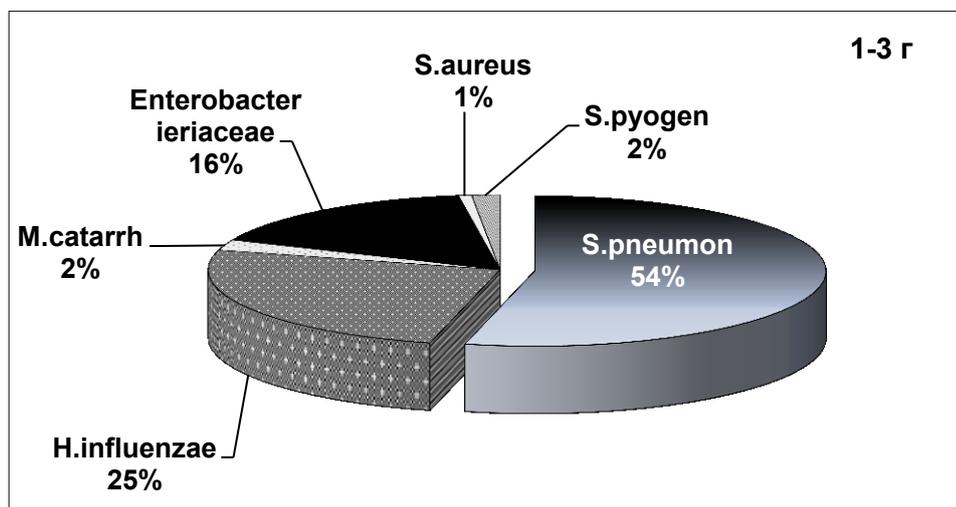


Рис. 25. Этиология внебольничной пневмоний у детей 1-3 лет (%)

Частота выявления *S.pneumoniae* у детей первого полугодия составляла только 13,3%, увеличиваясь до 22,9% случаев во втором полугодии жизни, и была достоверно ниже, чем у детей старше одного года ($p < 0,001$). У детей в возрасте от 1 до 3-х лет частота выявления пневмококка в структуре возбудителей составила 54%

У дошкольников, школьников и подростков пневмококк выделяли примерно с той же частотой в 57,9%, 65,9% и 64,7% случаев соответственно. Второй значимый в этиологии пневмоний возбудитель – *H.influenzae* выделялся реже, чем пневмококк во всех возрастных группах. У детей первого полугодия доля *H.influenzae* составила 10,0% случаев, меньше чем в 3, 4 и 6 возрастной группах, в которых она занимала, соответственно, 24,4%, 31,6%, и 23,5% случаев, различие достоверно ($p < 0,01$). У детей второго полугодия выявление *H.influenzae* установлено в единичных случаях (2,1%).

M.catarrhalis во всех возрастных группах обнаруживали редко – от 6% у подростков и до 2% в остальных группах. Достоверного различия в частоте выделения *S.aureus* во всех возрастных категориях мы не установили, однако прослеживается тенденция увеличения частоты его выявления у детей первого года жизни. Так в 1 и 2-й возрастных группах стафилококки составляли 8,4% и 12,5%, против 0,75% у детей 3-й группы (1-3 года), 2,4% и 5,9% у школьников и подростков, соответственно. Наибольшую долю в структуре возбудителей

пневмонии у детей первого и второго полугодия жизни занимали бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, соответственно 63,3% и 56,2% случаев, различие с остальными возрастными группами достоверно ($p < 0,001$).

Таким образом, установлены значимые различия в микробном спектре у детей первого года жизни и у детей в возрасте старше 1-го года, заключающиеся в преобладании частоты энтеробактерий в микробном спектре мокроты в раннем возрасте, а пневмококка и гемофильной палочки после 1-го года.

Как было показано выше, дисбиоз носоглотки, ассоциированный с колонизацией энтеробактериями выявляли чаще всего у детей первого года жизни (11,1%) и у детей 1-3 лет (11,8%). Частота носоглоточной колонизации *Enterobacteriaceae* у детей первого года жизни (11,1%) превышает показатели детей 3-7 лет (2,8%, $p = 0,0083$) и 7-17 лет (2,1%, $p = 0,0004$). Коэффициент сопряженности (Q) частоты колонизации носоглотки энтеробактериями у детей в возрасте до 1 года и граммотрицательной этиологии пневмоний (64%) в этой возрастной категории составил 0,83 ($\chi^2 = 28,52$), что демонстрирует ярко выраженную связь носительства и этиологии пневмоний у детей первого года жизни. Данный факт мы расцениваем как проявление слабой иммунной, в том числе колонизационной защиты у детей первого года жизни.

7.5. Роль «атипичных» возбудителей в этиологии внебольничной пневмонии у детей

К так называемым «атипичным» возбудителям респираторных заболеваний относят *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *C.trachomatis* и ряд других, менее актуальных в педиатрии микроорганизмов – *Pneumocysta carinii*, *Legionella pneumophila* и др. Объединяет эту группу возбудителей тропность к эпителиальной ткани, внутриклеточное размножение и возможность длительного персистирования в организме [43, 107, 115, 125].

Применение методов ПЦР для выявления возбудителей и ИФА для определения антител к ним, в дополнение к серологическим методам,

позволило нам улучшить диагностику атипичных пневмоний у детей, определить уровень инфицированности здоровых детей и частоту выявления атипичных возбудителей при внебольничной пневмонии у детей Хабаровского края. Среди атипичных возбудителей пневмонии мы выявляли наиболее значимые в респираторной патологии у детей – *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae* и *S.trachomatis*. По нашим наблюдениям респираторные заболевания у детей в Хабаровском крае, протекающие с нетипичной клинической картиной возникают спорадически и в виде вспышек или групповых заболеваний, регистрируемых с периодичностью 4-5 лет.

В августе-сентябре 2004 года в Хабаровском крае наблюдали подъем заболеваемости пневмонией среди школьников г. Хабаровска и пос. Ванино Хабаровского края [95]. При обследовании 204 детей показатель выявления *M.pneumoniae* методом ПЦР составил $52,5 \pm 3,95\%$. Серологические маркеры активации *M.pneumoniae* подтверждали диагноз микоплазменной инфекции в $31,6 \pm 3,55\%$ случаев. ДНК *M.pneumoniae* в период вспышки с равной частотой выявляли в зеве и мокроте: в 50,0% и 52,5% случаев соответственно. Основанием применения неинвазивного и щадящего метода исследования ротоглотки для одномоментного забора материала на исследование у большого количества пациентов и выявления возбудителя послужило то, что у здоровых детей ДНК *M.pneumoniae* почти не выявляли. Было установлено, что при вспышке микоплазменная инфекция чаще протекает в форме пневмонии.

Детекция других возбудителей в клиническом материале этих же групп детей была низкой: *S.pneumoniae* обнаруживали в 1,3% случаев, респираторных вирусов на обычном для того периода времени уровне, *L.pneumophila* не обнаружена. Это позволило сделать заключение о том, что вспышка острых пневмоний среди школьников осенью 2004 года в Хабаровском крае была вызвана *M.pneumoniae*. Во время вспышки пневмоний в 2004 году наблюдали семейные и школьные очаги респираторного микоплазмоза. У медицинского персонала, контактировавших с заболевшими детьми отмечено выделение ДНК

возбудителя из ротоглоточных мазков в 15,4%, с последующей элиминацией возбудителя через 1 месяц.

В среднем частота выявления возбудителя у детей при пневмониях по нашим наблюдениям составляет до $17,19 \pm 2,1\%$, при вспышке респираторного микоплазмоза этот показатель возрастает в 3 и более раз.

Подтверждающими тестами наличия или отсутствия инфекции при изучении этиологии бронхолегочных заболеваний являются выявление специфического иммунного ответа на патогены. При изучении специфического иммунного ответа в разных нозологических группах больных было получено достоверное увеличение как маркеров активной микоплазменной инфекции – специфических IgM или комбинации IgM+IgG, так и анамнестических антител (IgG), в сравнении со здоровыми детьми при всех формах микоплазменной бронхолегочной инфекции, в том числе при внебольничной пневмонии.

У детей с внебольничной пневмонией уровень маркеров активизации микоплазменной инфекции и анамнестических антител составил 13,9% и 13,0%, у здоровых детей – 1,09% и 2,2% соответственно, различие достоверно ($p < 0,05$) [95]. Показатели частоты выявления микоплазменной инфекции при пневмонии у детей с 2005 по 2009 годы колебались от 9,4% до 17,7%. Отчетливо выявляется 4-х летний цикл увеличения заболеваемости респираторным микоплазмозом у детей.

Ежегодно подъем выявляемости *M. pneumoniae* начинался с июля–августа и продолжался до февраля–марта следующего года (рис. 26).

В годы с пониженной среднегодовой частотой выявления возбудителя в весенние и летние месяцы *M. pneumoniae* совсем не обнаруживалась, а в осенние – частота её определения составляла только 10-13%. В годы с высоким среднегодовым показателем возбудитель респираторного микоплазмоза обнаруживали в течение всего года, пик выявляемости приходился на сентябрь–октябрь, когда частота определения *M. pneumoniae* при острых пневмониях достигала 30–50%.

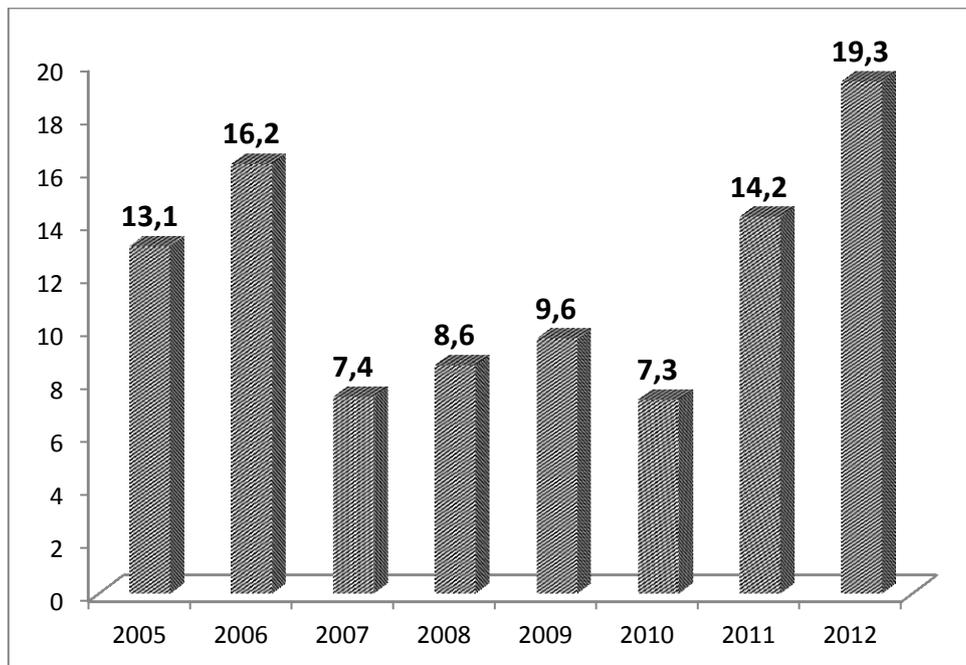


Рис. 26. Выявление ДНК *M.pneumoniae* в течение 8 лет (2005-2012 гг.)

Описанные нами увеличения регистрации микоплазменной инфекции совпадали с периодами повышенной заболеваемости респираторной вирусной инфекцией (рис. 27), что соответствует данным литературы [77].

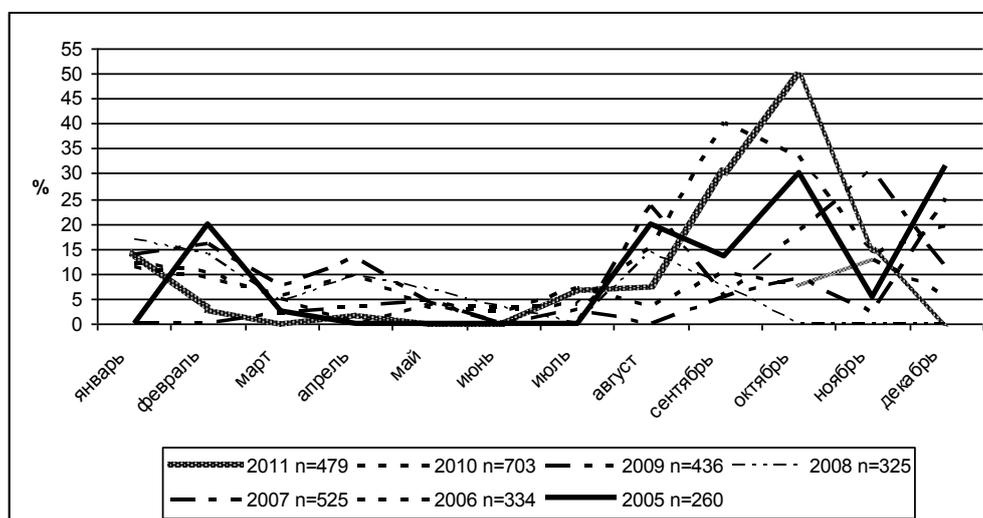


Рис. 27. Сезонная динамика выявления *M. pneumoniae*

Другими, этиологически значимыми возбудителями атипичных бронхолегочных заболеваний являются облигатно-внутриклеточные грамотрицательные бактерии рода *Chlamydia* и *Clamydophila*.

Использование метода ПЦР в диагностике хламидийных инфекций позволило нам в период с 2001 по 2010гг. уточнить частоту обнаружения *S.pneumoniae* при патологии органов дыхания у детей. Средняя частота детекции ДНК *S.pneumoniae* у детей с пневмонией составляет 3,5%. У здоровых детей детекции возбудителя не отмечено.

Маркеры активации хламидофилезной инфекции отсутствовали у здоровых детей, выявляли редко у больных острой пневмонией $0,75\pm 0,5\%$, но чаще обнаруживали при пороках развития легких и рецидивирующих обструктивных бронхитах в $3,1\pm 1,1$ и $9,4\pm 2,6\%$ случаях, соответственно (различие в группе детей с рецидивирующим бронхитом достоверно с остальными группами, $p<0,05$).

В период с февраля 2008 по март 2010 г с целью этиологической верификации диагноза у 83 детей первого года жизни с патологией органов дыхания проведено исследование мокроты для выявления ДНК *S.trachomatis* методом ПЦР. У 83,1% (69) детей диагностирована пневмония, у 16,9% (14) рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ). Таким образом, у госпитализированных больных основной клинической формой хламидийной инфекции была пневмония. Детекция *S.trachomatis* установлена в 27,8% случаев (у 23 из 83 обследованных детей). Заболели преимущественно дети первого полугодия жизни: они составили 87% случаев инфекции, вызванной *S.trachomatis*, из которых 50% были дети первых 3-х месяцев жизни.

Таким образом, проведенные исследования детекции «атипичных возбудителей» у детей с патологией органов дыхания показали, что выявление *M.pneumoniae* при пневмонии в среднем составляет 17,2%, *S.pneumoniae* – 3,6%. Существует цикличность их циркуляции, возрастные тенденции развития инфекции у разных видов возбудителей, зависимость развития патологии от степени инфицирования населения. Инфекции, вызванные *S.trachomatis* поражают преимущественно детей первого полугодия жизни и протекают в форме пневмонии. Атипичные возбудители регистрировали при всех формах бронхолегочной патологии у детей, однако преобладают поражения органов дыхания в форме пневмонии.

7.6. Роль вирусной инфекции в этиологии пневмоний у детей.

Нами было показано, что вирусная респираторная инфекция в 90% случаев предшествует бактериальному пневмоническому процессу, который развивается на 3-7 день вирусной инфекции. В период эпидемии гриппа 2009-2010 г. методом ПЦР перенесенная острая респираторная вирусная инфекция установлена в 40,2% (51 из 127) случаев у детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в клинику НИИ ОМИД с верифицированным диагнозом внебольничной пневмонии. Наряду с вирусами гриппа *A (H1N1)swl* и *B* верифицировали инфекцию, вызванную возбудителями вирусов парагриппа 1-3 типа (ПГ), респираторно-синцитиального вируса (*РС*-вирус), аденовирусов. В том числе, моноинфекция установлена в 34,6%, сочетание возбудителей в – 5,5%. *РС*-вирус определяли наиболее часто – в 22% случаев. С учетом выявленных маркеров (антител) перенесенную инфекцию гриппом *A (H1N1)swl* установили в 9,4% случаев, смену типов вируса и появление циркуляции вируса гриппа *B* зарегистрировали в зимне-весенний период.

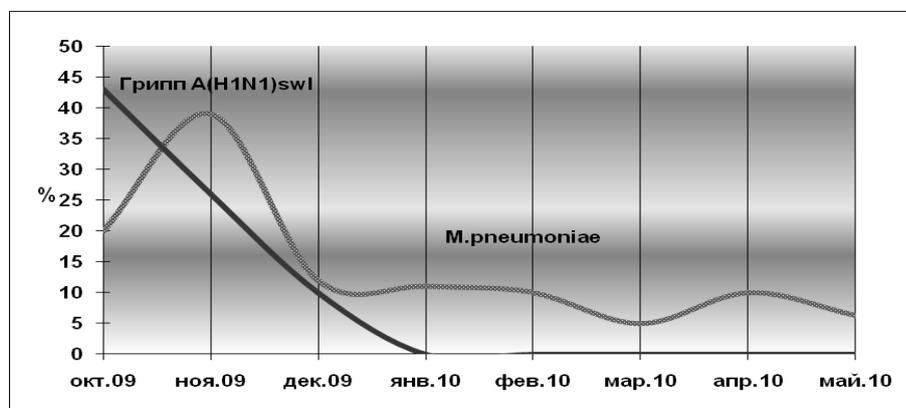


Рис. 28. Выявление маркеров микоплазменной инфекции и вируса гриппа A/H1N1/swl/ у детей с внебольничной пневмонией в осенне–весенний период 2009–2010 гг.

Наряду с вирусами было установлено выделение возбудителя респираторного микоплазмоза с пиком детекции *M. pneumoniae* в период максимальной заболеваемости вирусными инфекциями (октябрь-ноябрь 2009г.) (рис. 28).

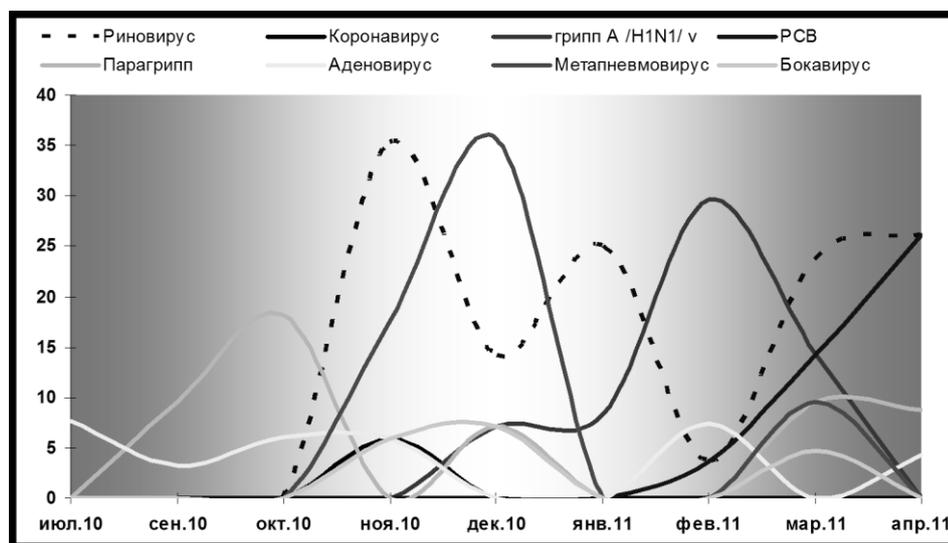


Рис. 29. Детекция вирусов в период эпидемии гриппа 2010 -2011гг. (%)

С ноября 2010 г. по апрель 2011г. (рис. 29) наиболее часто и длительно обнаруживали риновирус (10,5%), что связано с большим количеством серотипов (113). В тоже время, используя те же диагностические системы, в г. Москве у детей с ОРВИ определяли риновирусы только в 1,0% случаев, по данным J. M. Gwaltney et. al. (2000) в США – в 30-50%. Реже выявляли вирусы парагриппа (7,3%) и вирус гриппа А/Н1N1/sw1 (6,8%). В равных долях (по 5,2%) были определены респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, метапневмовирусы, в единичных случаях – бокавирус (1,6%) и коронавирус (0,5%), сочетание возбудителей установлено в 4,7% случаев. Сравнение полученных результатов показывает изменчивость этиологической структуры ОРВИ в разные годы и в разных регионах.

Таким образом, использование ПЦР позволяет в короткие сроки проводить этиологическую верификацию ОРВИ, определять долю каждого вируса в структуре заболеваемости ОРВИ и в дебюте пневмоний у детей. На территории г. Хабаровска установлена циркуляция таких возбудителей ОРВИ, как метапневмовирус, бокавирус, коронавирус. Данное исследование доказало, что вирусная респираторная инфекция сопутствовала бактериальному пневмоническому процессу, который развивался на 3-7 день вирусной инфекции.

8. Клинико-лабораторная оценка внебольничной пневмонии у детей, ассоциированной с вариантами выделенных возбудителей

8.1. Сравнительная характеристика современного течения пневмококковой и грамотрицательной пневмонии у детей

Как показано выше, у большинства детей, госпитализированных в нашу клинику с рентгенологически подтвержденным диагнозом пневмонии, выявляли пневмококковую инфекцию, реже определяли грамотрицательную этиологию пневмонии. У детей с внебольничной пневмонией, выделивших из трахеального аспирата *S.pneumoniae* (n=79, 1 группа наблюдения) или грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (n=27, 2-я группа наблюдения) в диагностических количествах, провели сравнительный анализ факторов риска заболевания, преморбидного фона, оценивали симптомы начала заболевания, особенности клинического течения, параклинические данные и эффективность проводимой терапии.

Возрастной состав обследованных групп детей колебался от 2 месяцев до 17 лет. Во 2-й группе внебольничных пневмоний (с грамотрицательной этиологией) достоверно чаще ($p<0,001$) болели дети первого года жизни (51,9%). Возрастная группа от 1 года до 3-х лет включала 58% детей 1-й группы (с пневмококковой этиологией заболевания), достоверно чаще, чем 2-й – 29,6% ($p<0,01$). В остальных возрастных группах преобладала пневмококковая этиология, но различие было статистически не значимым.

Анализ клинического течения внебольничных пневмоний у детей, сопровождающихся выделением *S.pneumoniae* в диагностическом титре из трахеального аспирата показал, что в 58% случаев заболевания возникают у детей в возрасте 1-3 лет, характеризуются наличием сочетанных факторов риска формирования бронхолегочной патологии в 45,5% случаев. Частота основных факторов риска во второй группе детей достоверно превышала аналогичные показатели первой группы (рис. 30)

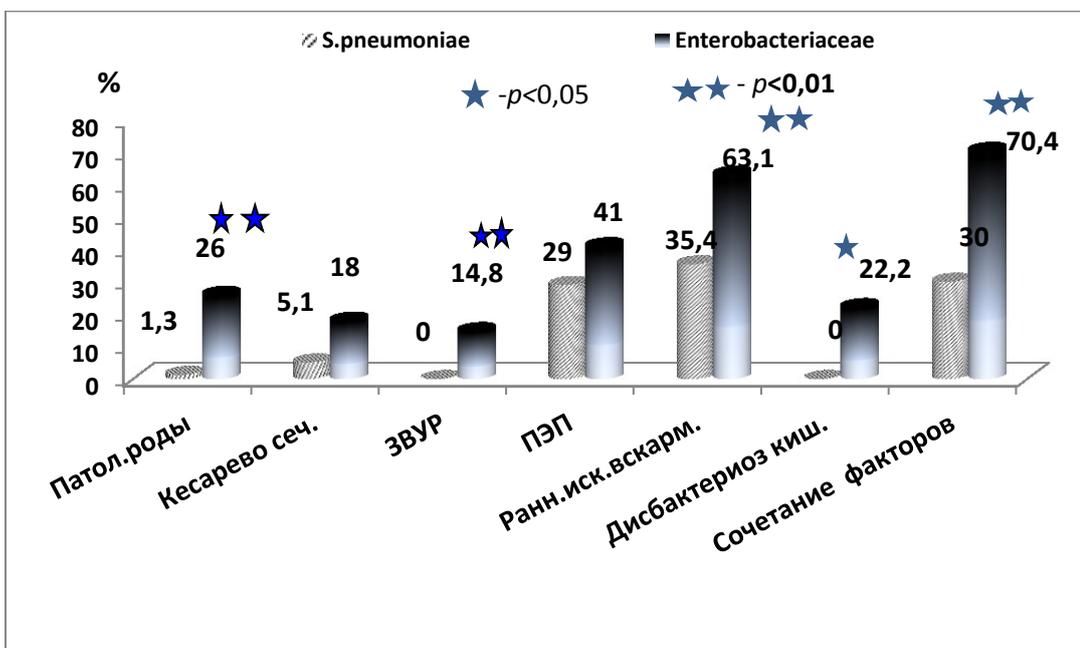


Рис. 30. Факторы риска формирования пневмонии в этиологических группах (%)

На догоспитальном этапе заболевания ОРВИ в дебюте заболевания достоверно чаще регистрируется в первой группе (в 95-100% случаев), чем во второй, $p=0,00001$, в то время как признаки кишечной инфекции – во второй группе (7,4%), чем в первой (1,3%), $p=0,0432$ (рис. 31).

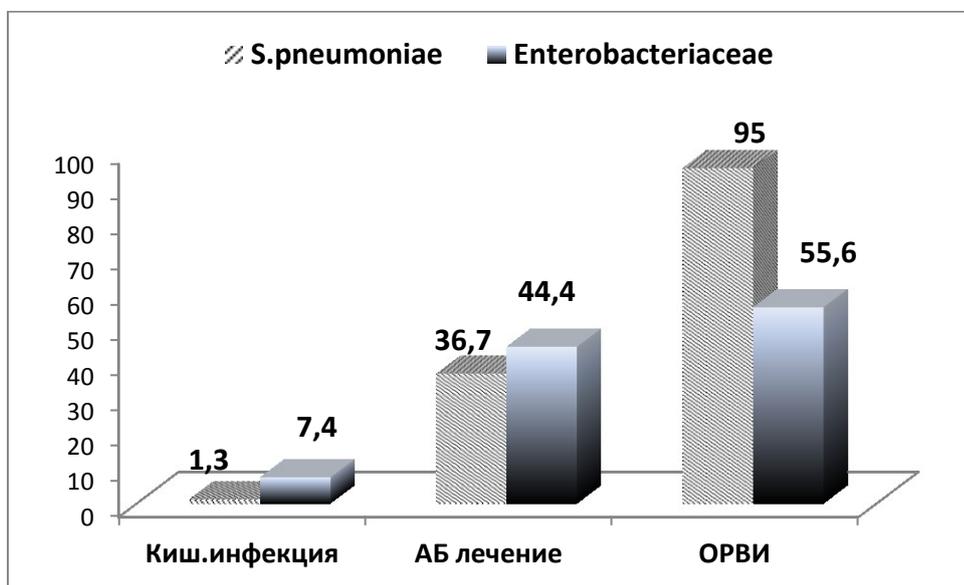


Рис. 31. Симптомы и факторы риска дебюта заболевания ВП в этиологических группах пневмоний (%)

В обеих группах назначали антибиотики примерно с равной частотой – в 37–45% случаев. Клиническое течение пневмоний, ассоциированных с пневмококковой инфекцией в исследуемой группе, отличается от типичных

симптомов пневмококковой пневмонии отсутствием тяжелых форм заболевания, наличием внелегочных осложнений в виде бронхообструктивного синдрома (16,5%), отсутствием выраженной воспалительной реакции в гемограмме (70%) и недостаточной клинической эффективностью стартовой антимикробной терапии (15,2%), потребовавшей назначения второго курса препаратов из группы преимущественно защищенных бета-лактамов. Легочные осложнения в виде синпневмонического плеврита встречались в 17,7% случаев, деструкция легочной ткани не выявлялась. В сравнении со второй группой у детей с пневмонией, ассоциированной с пневмококком, достоверно чаще отмечали лихорадку ($p=0,0000$), но реже – тяжелое состояние (5,1%), $p=0,0447$, ослабление дыхания над областью инфильтрации (60,8%), $p=0,0362$, диспноэ (6,3%), $p=0,0224$, сливную инфильтрацию (5,1%), $p=0,0124$, деструкцию легочной ткани не выявляли ни в одном случае (рис. 32).

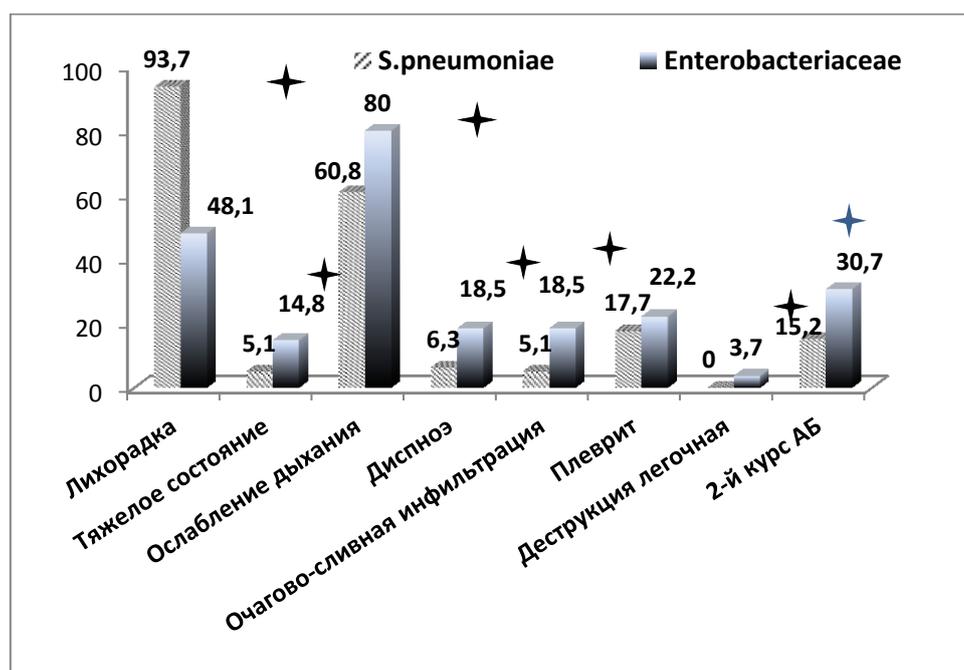


Рис. 32. Достоверные различия основных клинических симптомов в этиологических группах внебольничных пневмоний (%)

Внебольничные пневмонии у детей, сопровождающиеся выделением *Enterobacteriaceae* из трахеального аспирата в диагностическом титре регистрировали чаще у детей первого года жизни (51,9%), в возрастной группе 1-3 года – реже (29,6%). Среди грамотрицательных возбудителей преобладают *E.coli*, преимущественно в ассоциациях (29,6%) и *K.pneumoniae*,

преимущественно в монокультуре (22,8%). Клиническое течение в дебюте пневмонии характеризовалось торпидным течением, медленным нарастанием симптомов интоксикации, сопровождалось отсутствием лихорадки или субфебрильной температурой тела у большинства больных в начале заболевания и редко – гипертермией в отличие от пневмококковой пневмонии.

Таким образом, выявление из трахеального аспирата больных ВП раннего возраста энтеробактерий, а у детей старше 1 года пневмококка в диагностических титрах можно считать маркером этиологии заболевания, что подтверждается достоверными различиями клинических симптомов и факторов риска пневмоний, ассоциированных с данными возбудителями.

8.2. Клинические особенности внебольничных пневмоний с выявленными маркерами вирусной инфекции

Внебольничная пневмония у детей, перенесших грипп *A/H1N1/swl*, развивалась на неблагоприятном преморбидном фоне, протекала с умеренно выраженной интоксикацией, в среднетяжелой форме, имела типичные признаки бактериальной, клинически сходной с пневмококковой пневмонией и благоприятный исход в среднем на 14-й день лечения в стационаре.

Однако установлены различия в длительности сроков амбулаторного и продолжительности стационарного лечения у детей с пневмонией, при которых из отделяемого носоглотки выявлены разные вирусы (рис. 33).

Менее продолжительным был догоспитальный этап у больных с маркерами гриппа *A/H1N1/swl*, в силу более тяжелого течения респираторной инфекции (4,7 дня), немного дольше у больных с маркерами вируса гриппа В (5,7 дня) и еще дольше у детей с положительными маркерами РС-вирусной инфекции (7,9 дня), протекающей более легко. Напротив пневмония в стационаре быстрее купирована у первой группы больных (14 койко-дней), а в третьей группе (с маркерами РС-вируса) лечение было более длительным, из частых осложнений в виде обструктивного синдрома (18 койко-дней.)

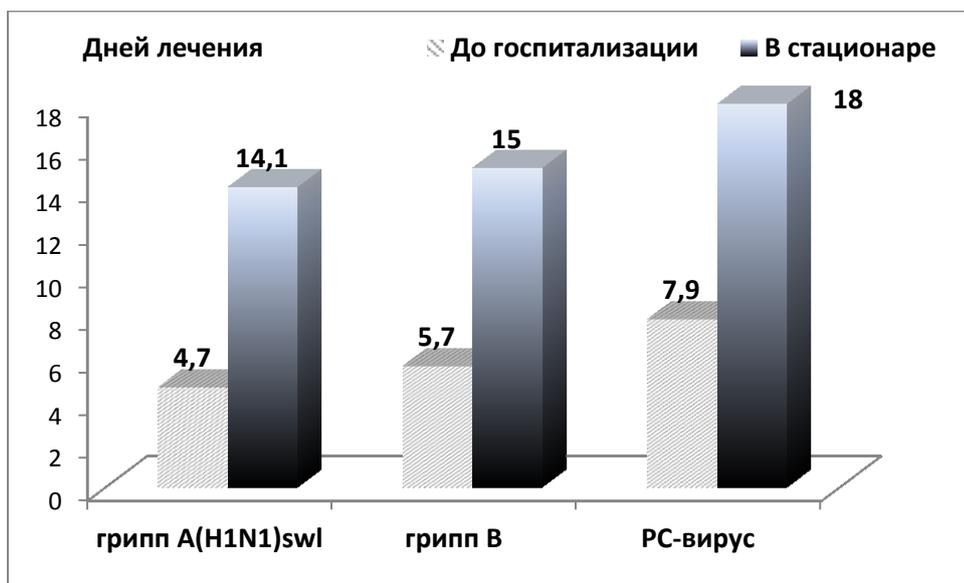


Рис. 33. Длительность догоспитального периода и лечения в стационаре больных с ВП и разными маркерами вирусной инфекции (средний койко-день).

У детей после перенесенного гриппа *A/H1N1/swl* тяжелые случаи пневмонии с легочно-плевральными осложнениями возникали редко, имели стафилококковую этиологию. Клиническая картина пневмонии разворачивалась на 3–4 сутки, на фоне типичных признаков гриппа, характеризовалась тяжелым течением с выраженной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, внутрилегочными осложнениями в виде деструкции, пиоторакса, экссудативного плеврита. Благополучный исход отмечен у 100% пациентов, в половине случаев наблюдались остаточные явления в легких в виде сухих полостей и плевральных наложений, требующие проведения активной реабилитации детей в амбулаторных условиях. В дебюте пневмонии у больных, перенесших грипп В, выявляли типичные признаки гриппозной инфекции. Течение пневмоний у детей с выявленной РС-вирусной инфекцией было более легким, чем в группах с постгриппозной пневмонией: без легочных осложнений, но с наличием бронхиальной обструкции в 21% случаев. В 84% случаев болели дети первых 2 лет жизни.

Пневмонии, ассоциированные с микоплазменной инфекцией, характеризовались достоверно более длительным догоспитальным периодом ($10,3 \pm 1,2$ дней), постепенным нарастанием интоксикации, навязчивым

малопродуктивным кашлем, в 28% случаев отмечено сочетание микоплазменной и вирусной инфекций.

На основании оценки регионального состояния микробиоценоза дыхательных путей, особенностей циркулирующих фенотипов пневмопатогенов в детской популяции, выявленных патогенетических закономерностей течения пневмонии у детей разработана схема этиологической диагностики и оценки выделения возбудителей из отделяемого бронхов, разработан алгоритм антимикробной терапии внебольничной пневмонии (табл. 17).

9. Прогнозирование возбудителя пневмонии на основании интегральной оценки системы «микро-макроорганизм»

На основании оценки состояния микробиоценоза дыхательных путей, особенностей циркулирующих фенотипов пневмопатогенов в детской популяции, оценки этиологического значения выделенных из трахеального аспирата возбудителей, установленных параметров течения внебольничной пневмонии нами разработана оригинальная схема прогноза вероятного возбудителя (этиологической диагностики) внебольничной пневмонии у детей Хабаровского края.

Схему прогноза этиологической диагностики внебольничной пневмонии предлагается использовать при установлении клинического диагноза внебольничной пневмонии у детей до получения результатов бактериологического и вирусологического исследований. Схема включает оценку эпидемической ситуации (зимне-весенний период, совпадающий с повышением вирусной респираторной заболеваемости населения), учет возраста ребенка и уровень контагиозности (оценка среды обитания – семейные контакты и/или организованный коллектив). Оценивают наличие иммунокомпрометированности и факторов риска в анамнезе, характер первичного симптомокомплекса в дебюте и в первые дни заболевания, сведения о состоянии микробиоценоза носоглотки ребенка до заболевания (наличие индигенной флоры и носительство условно патогенных МО), характер

гемограммы, оценку проводимой антимикробной терапии на догоспитальном этапе. Такой минимальный набор факторов позволяет предполагать наличие определенного вида или семейства возбудителя (этиологического варианта) пневмонии. На схеме (рис. 34, 35) спектр этиологически значимых микроорганизмов представлен в виде перевернутой пирамиды, уменьшающейся к вершине по мере частоты встречающихся возбудителей и/или их ассоциаций.

Врач связывает основные симптомы и параклинические данные заболевания с представленными на схеме видами возбудителей следуя направлениям линий от симптома к виду возбудителя: как правило, предполагается пневмококковая этиология, возможно в ассоциации с гемофильной или микоплазменной инфекцией у детей раннего возраста с наличием факторов риска и своеобразной клинической симптоматикой. Учитывается и ответ на проводимую терапию в стационаре. У детей первого года жизни с наличием выявленного комплекса факторов риска и клинических симптомов предполагается грамотрицательная пневмония эшерехиозной или клебсиеллезной этиологии. Низкий фагоцитарный резерв нейтрофилов и повышенный уровень лизоцима в слюне, показатели иммунитета, характеризующиеся функциональными нарушениями иммунокомпетентных клеток и напряжением гуморального звена, подтверждают бактериальную природу пневмонии, но не отражают ее этиологический вариант.

Оценка результатов бактериологического исследования должна проводиться с учетом вида и количества выделенного микроорганизма, спектра циркулирующих в регионе пневмопатогенов, знания свойств основных бактерий, колонизирующих носоглотку (стафилококки, грамотрицательные бактерии, псевдомонады, грибы) в регионе, контаминирующих биоматериал при его заборе, оценки резистентности к антибиотикам.

Схема прогноза этиологии внебольничной пневмонии у детей Приложение 1

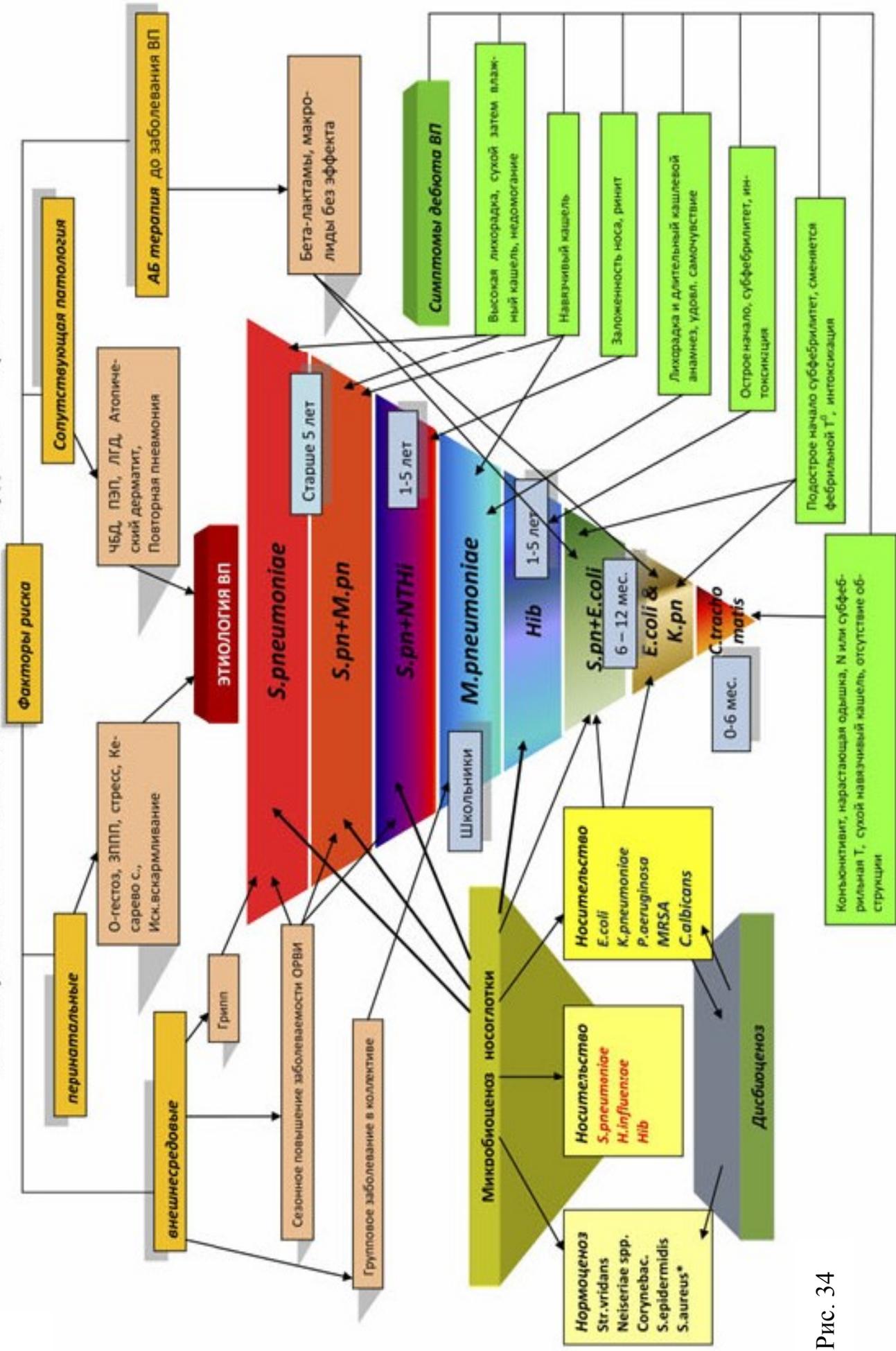


Рис. 34

10. Алгоритмы антимикробной терапии внебольничной пневмонии у детей

Как показано выше, в г. Хабаровске и Хабаровском крае отмечается высокий уровень резистентности основных пневмотропных микроорганизмов, ассоциированных с пневмонией у детей. Резистентность пневмококка к пенициллину составляет 25%, уровень резистентности к макролидам достигает 17,5%, что превышает данные резистентности клинических изолятов по РФ в 2-3 раза. Отмечается высокий уровень циркуляции *MRSA* (41,6%), представляющих угрозу развития нозокомиальных инфекций. Уровень резистентности к ампициллину наиболее высок и составляет соответственно у нетипируемых бескапсульных штаммов *H.influenzae* (*NTHi*) и *E.coli* 30,9% и 73,0%. Продукция β -лактамаз у *NTHi*, *E.coli* и *K.pneumoniae* выявлена в 37,5%, 68,7% и 70,0% случаев соответственно. Активны в отношении большинства пневмотропных возбудителей цефалоспорины III поколения, карбапенемы и респираторные фторхинолоны, хотя выявляются резистентные штаммы и к этим группам антибиотиков. В отношении стафилококков достаточно активны макролиды, линкомицин и ванкомицин. Уровни резистентности к ряду антимикробных препаратов у носоглоточных и клинических штаммов основных пневмотропных микроорганизмов различались.

Суммарная резистентность носоглоточных штаммов *S.pneumoniae* отличается от показателей клинических штаммов. К пенициллину устойчивость носоглоточных штаммов была ниже клинических в 1,9 раза и составила 14,2%. По отношению к макролидам выявлена обратная зависимость. Резистентность к эритромицину была в 1,9 раза выше у носоглоточных штаммов, чем у клинических и составила соответственно 23,2 % и 13,2 %. Уровень резистентности носоглоточных штаммов пневмококка к тетрациклину превышает показатель у клинических штаммов и составляет 42,7 % и 37,5 % соответственно. Сохраняют свою активность в отношении всех пневмококков

цефалоспорины III поколения, карбапенемы и респираторные фторхинолоны: резистентность к цефтриаксону и левофлоксацину составила у клинических штаммов 3,0 % и 0 % случаев, у носоглоточных штаммов соответственно 0 % и 2,5 % . Хлорамфеникол был активен против всех носоглоточных штаммов и неактивен против 2,9% клинических штаммов. Высокий суммарный пороговый уровень резистентности к АМП изолятов *S.pneumoniae* в г. Хабаровске свидетельствует о неблагоприятной ситуации, связанной с распространением резистентных штаммов в популяции детского населения. Этот факт обусловлен, скорее всего, нерациональным применением АМП в педиатрической практике

Полученные региональные данные о частоте циркуляции резистентных возбудителей позволили нам разработать собственные алгоритмы лечения пневмоний с целью адекватного назначения и коррекции эмпирической терапии пневмонии у детей, как в амбулаторной практике, так и в стационаре.

Нами разработан алгоритм антимикробной терапии пневмоний у детей с учетом полученных данных об этиологии пневмонии и уровнях резистентности пневмопатогенов (табл. 17). Наиболее перспективным для стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей представляется использование амоксициллина и его защищенной формы амоксициллина/клавуланата.

В 30% случаев нами установлена неэффективность использования амоксициллина на догоспитальном этапе лечения пневмоний. Это объясняется тем, что у детей пневмония часто обусловлена смешанной бактериальной инфекцией *S.pneumoniae* с *H.influenzae* (до 30%) и *M.pneumoniae* (до 20% в зимне-весенний период). В то же время продукция β -лактамаз выявлена у 37,5% исследованных штаммов *H.influenzae*. В связи с этим, на госпитальном этапе лечения у таких больных показано назначение защищенных бета-лактамов, а при неэффективности лечения – альтернативные препараты: защищенные цефалоспорины 3 поколения, за исключением цефиксима и цефтибутена, и/или макролиды.

У больных ВП с неэффективным лечением «оральными» бета-лактамами 1 ряда (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат) целесообразным является назначение парентеральных амоксициллина/клавуланата или цефалоспоринов 3 поколения. С учетом частых, особенно в возрасте после 5 лет пневмоний, вызванных атипичными возбудителями (*M.pneumoniae*) можно заменить их на макролиды или применять сочетание с ними.

Несмотря на полученные нами лучшие показатели активности эритромицина против пневмококка в сравнении с другими макролидами, его ограниченное применение у детей связано со значительным побочным действием препарата. К назначению других макролидов **в качестве стартовых препаратов (кроме картины микоплазмоза)** необходимо относиться очень строго, с учетом выявленной нами циркуляции среди клинических штаммов пневмококка изолятов с высокими уровнями МПК макролидов – 128–256 мг/л.

При пневмониях у детей первых шести месяцев жизни, в связи с наиболее вероятной грамтрицательной или реже стафилококковой этиологии, стартовым препаратами является цефотаксим, **цефтриаксон или защищенный пенициллин..**

В качестве альтернативных препаратов рекомендуется назначение цефоперазона в тяжелых и осложненных случаях – использование карбапенемов.

Типичное течение пневмонии, как правило пневмококковой этиологии, у детей до 5 летнего возраста предполагает стартовое назначение амоксициллина, или его защищенной формы – амоксициллина/клавуланата, с учетом возможной ассоциации пневмококка с гемофильной палочкой, продуцирующей бета-лактамазу. При тяжелом течении пневмонии и/или предшествующей неэффективной антибактериальной терапией стартовыми препаратами первого ряда, которые указаны выше, показано назначение цефалоспоринов 3 поколения – цефотаксима или цефтриаксона, активных против резистентных к пенициллину пневмококков.

Алгоритмы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей г. Хабаровска

Возраст пациентов и особенности течения	Основные возбудители	Препараты выбора для стартовой терапии	Альтернативные препараты	Тяжелые инфекции
1 – 6 мес.	<p>Типичные: <i>E.coli</i> <i>реже :S.aureus</i></p> <p>Атипичные: <i>S.trachomatis</i></p>	<p>Цефотаксим 150мг/кг/сут. в/в в 3 введения Амоксициллин/клавуланат 40мг/кг/сут. в 3 приема <i>внутри</i> или в/в Джозамицин 40-45мг/кг 7 дней <i>внутри</i></p>	<p>Цефоперазон 50-200мг/кг/сут. в/в, в/м или <i>добавить</i> Амикацин 15-20мг/кг/сут. в/в в 1-2 введения Азитромицин 10мг/кг-1-й день 5мг/кг -2-5 день 1 раз <i>внутри</i></p>	<p>Меропенем 30-60мг/кг/сут. в/в Тикарциллин/клавуланат (Тиментин) с 3 мес. 60-120мг/кг/сут в/м, 300мг/кг в/в в 6 введений) Имипенем/циластатин (Тиенал) 15мг/кг через 6 часов в/в</p>
6мес.- 5 лет Типичное	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i>	Амоксициллин 45 мг/кг/сут. в 2 приема <i>внутри</i>	Амоксициллин/клавуланат 45 мг/кг/сут. в 2 приема <i>внутри</i> + при отсутствии эффекта Азитромицин 10мг/кг/сут. в 1 день, 5мг/кг/сут. со 2 по 5 день в 1 прием <i>внутри</i>	Цефотаксим 150мг/кг/сут. в/м, в/в в 3 введения или Цефтриаксон 50-75 мг/кг/сут. в/м, в/в в 1 введение
6 мес.- 5 лет Атипичное	<i>M.pneumoniae</i> <i>S.pneumoniae</i>	Азитромицин 10мг/кг/сут в 1 день, 5мг/кг/сут со 2 по 5 день в 1 прием 7 дней <i>внутри</i>	Джозамицин 40-45 мг/кг/сут. в 3 приема <i>Внутри</i> 7 дней	По показаниям - повторные курсы макролидов до элиминации возбудителя
Старше 5 лет	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>S.pneumoniae</i>	Амоксициллин 45 мг/кг/сут. в 2 приема <i>внутри</i> или Макролид (при длительном кашлевом анамнезе)	Ампициллин 100 мг/кг/сут. в/м или в/в в 2-3 приема или Цефазолин 50-100 мг/кг/сут в/м или в/в в 2-3 приема Другой макролид	Цефотаксим в/м, в/в 100мг/кг/сут в 3 введения Меропенем 30-60мг/кг/сут. в/в

При пневмонии, вызванной атипичной микрофлорой – *C.trachomatis*, *M.pneumoniae* и *S. pneumoniae*, назначают макролиды в течение 5-7 дней. При сохранении выделения возбудителя показаны повторные курсы терапии.

У детей с пневмонией старше 5 лет, не получавших антибиотики до госпитализации, схема стартовой антимикробной терапии принципиально не различается от вышеуказанной схемы и проводится с учетом предполагаемого на основании клинических данных возбудителя пневмококка или атипичной флоры. Неэффективное лечение АМП на догоспитальном этапе (в т.ч. тяжелое осложненное течение) может быть обусловлено устойчивым возбудителем, требует назначение препаратов выбора – цефалоспоринов 3-4 поколения, карбапенемов. В этом возрасте, однако, чаще наблюдаются вызванные атипичными возбудителями пневмонии, так что замена лактама на макролид или добавление последнего вполне оправдано. Практикуемое иногда назначение комбинации с аминогликозидами при внебольничной пневмонии не имеет смысла, поскольку пневмококк к ним природно устойчив. Пневмонии, вызванные MRSA характерны для внутрибольничной инфекции. В этом случае назначают ванкомицин, линезолид (зивокс).

Таким образом, использование препаратов с учетом региональных данных о чувствительности пневмотропных микроорганизмов, является целесообразным с позиций эффективности антимикробной терапии и снижения риска роста резистентности возбудителей респираторных заболеваний.

Наиболее перспективным для стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей представляется использование амоксициллина и его защищенной формы амоксициллина/клавуланата.

Клинический пример №1. Ребенок П., 3 года, проживающий в г. Хабаровске, поступил 17.10.09г. на 7-й день от момента заболевания с жалобами на влажный малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до фебрильных цифр, вялость. Заболел остро, в дебюте заболевания повышение температуры тела до 38,0⁰ С, влажный малопродуктивный кашель. Участковым педиатром заподозрена пневмония, назначен

амоксиклав, но сохранялась лихорадка, кашель, появилась вялость, отказ от еды. Среди биологических факторов риска – раннее искусственное вскармливание, перинатальная энцефалопатия, повторные отиты и гайморит,отягощенный перинатальный анамнез. При поступлении состояние ребенка средней тяжести за счет синдрома интоксикации. Кашель влажный, малоэффективный с отделением скудной слизисто-гноной мокроты. Тахипноэ и тахикардия отсутствуют. Локальных легочных симптомов не выявлено. В общем анализе крови при поступлении: Нв – 120 г/л; Э – $3,9 \cdot 10^{12}/л$; ЦП – 0,92; Л – $10,6 \times 10^9/л$; п – 1%; с – 60%; э – 5%; б – 0%; л – 25%; м – 9%; СОЭ – 11 мм/ч. Рентгенологически выявлена локальная очаговая инфильтрация в правой нижней доле легкого. Стартовая антимикробная терапия: цефоперазон в суточной дозе 1,5 гр. продолжительностью 14 дней с положительной клинической динамикой.

При микроскопии мазка трахеального аспирата обнаружены лейкоциты 110-120, грамположительные диплококки более 10 в поле зрения, эритроциты – 10-15, эпителий и макрофаги 1-3 в поле зрения. Бактериологическое исследование трахеального аспирата было отрицательным, из бронхоальвеолярной жидкости выделен *S.pneumoniae* в количестве 5 lg, чувствительный к β-лактамам и макролидам. Методом ПЦР в трахеальном аспирате и лаваже выявлены ДНК *S.pneumoniae* и *M.pneumoniae*. Специфические IgG и IgM в микоплазме и хламидиям отрицательные.

Таким образом, комплексное исследование позволило установить смешанную этиологию бактериального воспаления. В терапию подключен 2 курс антимикробных препаратов группы макролидов ровамицин в дозе 3 млн. внутрь в течение 8 дней. Контрольное рентгенологическое исследование подтвердило полное рассасывание инфильтрации в легких. В анализе крови перед выпиской патологических изменений не выявлено. Ребенок выписан на 25 день лечения под наблюдения пульмонолога.

Как видно из приведенного клинического примера, комплексное антибактериальное лечение препаратами группы β -лактамовых антибиотиков – цефалоспоринов 3 поколения, назначенное эмпирически в начале заболевания с учетом предполагаемой пневмококковой этиологии и макролидов, назначенных при выявлении микоплазменной инфекции, позволило получить отчетливый положительный эффект.

Клинический пример №2. Ребенок М, 7 мес., поступил в клинику Института 08.02.2010 г. на 3-й день заболевания с жалобами на частый влажный непродуктивный кашель, шумное дыхание с затрудненным выдохом, насморк. В дебюте заболевания появилась субфебрильная температура $37,8^{\circ}\text{C}$ в течение 2-х дней, сухой кашель. Назначенное участковым педиатром симптоматическое лечение (откашливающие средства, виферон, зиртек) было неэффективным: температура тела нормализовалась, но нарастала одышка и усилился кашель. В беседе с матерью удалось выяснить, что ребенок 10 дней назад после контакта с сестрой, болевшей ОРВИ, перенес респираторную вирусную инфекцию в течение 3-х дней, в легкой форме, получал симптоматическое лечение с положительным эффектом. Однако через 4 дня после выздоровления, констатированного участковым педиатром, появились вышеуказанные симптомы. Преморбидный фон ребенка был отягощен: выявлены биологические, внешнесредовые факторы риска и сопутствующие заболевания. В семейном анамнезе имеются аллергические и хронические заболевания легких у близких родственников. Установлен неблагоприятный перинатальный анамнез. С первых месяцев жизни, несмотря на естественное вскармливание у ребенка отмечались симптомы атопического дерматита. При поступлении состояние ребенка расценено как среднетяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью обструктивного типа, признаками умеренной интоксикации. Температура тела $36,7^{\circ}\text{C}$. Цианоза нет, одышка с участием вспомогательной мускулатуры, дистанционные хрипы, удлинение выдоха, число дыханий 32 в 1 минуту, ЧСС 120 в 1 минуту. При перкуссии грудной клетки коробочный оттенок легочного звука, аускультативно – обильные диффузные влажные

хрипы с обеих сторон и единичные рассеянные сухие хрипы. В общем анализе крови: Нб 120 г/л, Э – $4,0 \times 10^{12}$ /л, ц.п. 0,9, Л – $13,5 \times 10^9$ /л, п – 1%, с – 18%, э – 4%, л – 70%, м – 6%, СОЭ – 6 мм/час.

Рентгенография органов грудной клетки (рис. 36): диффузное усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента, справа в S 8 и 9 очаговые тени. Усилена тень междолевой плевры. Корни структурны, правый корень инфильтративно изменен, диафрагма в проекции VI ребра.

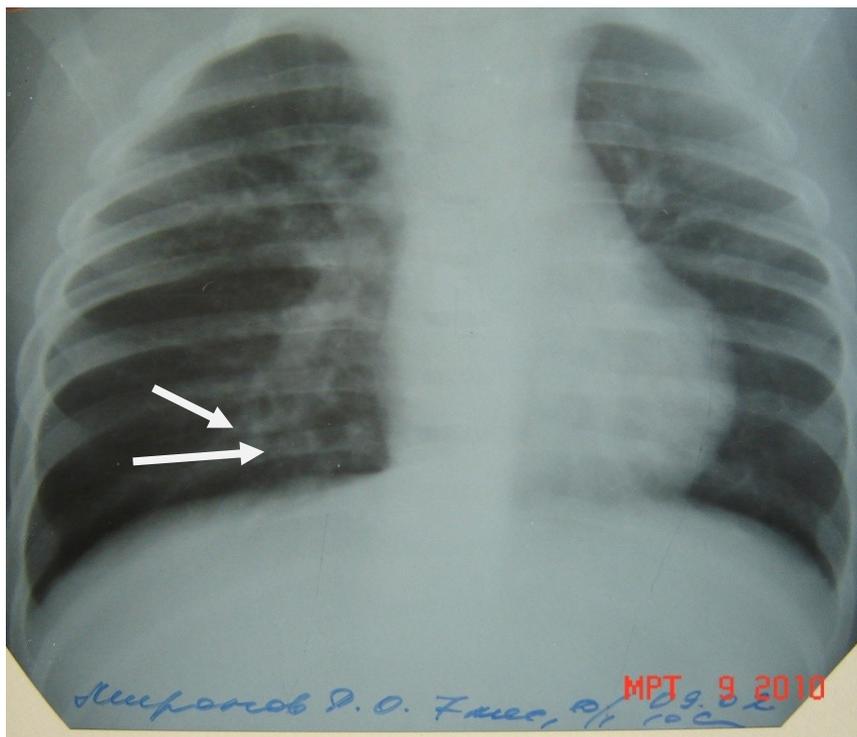


Рис. 36. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка М., 7 мес. от 09.02.2010 г. Инфильтративные изменения в S 8-9, реакция междолевой плевры.

Ребенку эмпирически назначена антибактериальная терапия цефалоспоридами (цефобид 700 мг в сутки парентерально в 2 приема) с учетом предполагаемой пневмококковой, возможно смешанной с грамотрицательной микрофлорой, этиологией.

Бактериологическое исследование подтвердило предполагаемый этиологический диагноз. Выделены *S.pneumoniae* в титре 1g5, чувствительный к пенициллину, хлорамфениколу, цефотаксиму, умеренно устойчивый к тетрациклину и устойчивый к эритромицину, в ассоциации с

E.coli в титре 10^5 , чувствительной к левофлоксацину, цефотаксиму, устойчивая к ампициллину и хлорамфениколу, тест на β -лактамазу положителен. Исследование мокроты методом ПЦР не выявило наличие атипичных возбудителей и вирусов.

Иммунологическое исследование на 3-й день госпитализации, 6-й день заболевания выявило изменения, расцененные, как состояние вторичного иммунодефицитного состояния с дисбалансом клеточного и гуморального компонентов иммунитета.

Положительная динамика течения пневмонии отмечена на 2 сутки лечения. Локальные правосторонние хрипы исчезли на 4 сутки терапии.

Рентгенологически рассасывание инфильтрации отмечено на 9 день лечения, сохранялось усиление сосудистого рисунка в нижней доле правого легкого (рис. 37.).

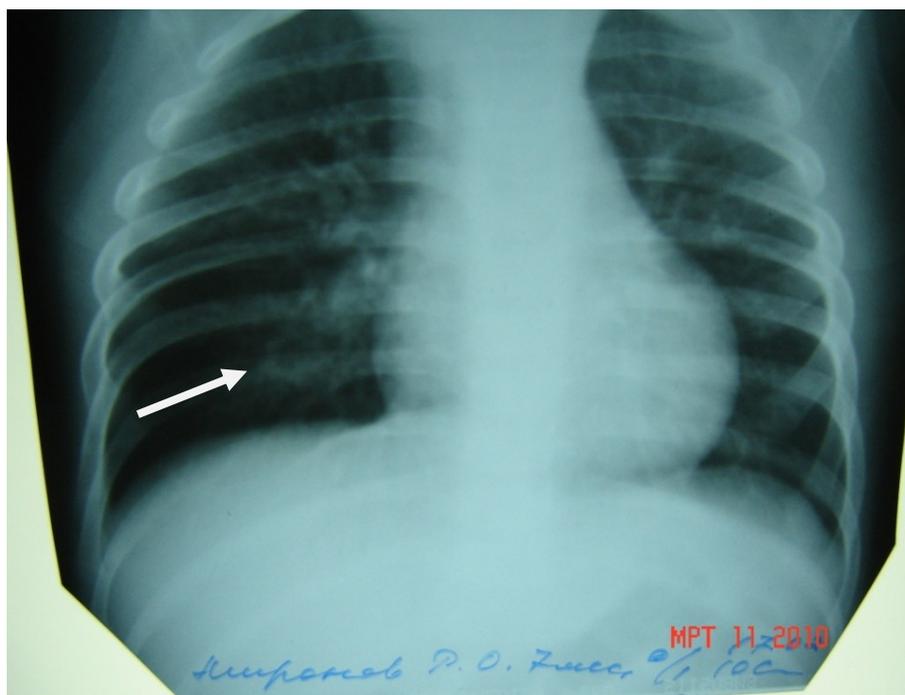


Рис. 37. Контрольная рентгенограмма на 8 день лечения, 17.02.10 г. Рассасывание инфильтрации, локальное усиление сосудистого рисунка.

В контрольном анализе крови на 8 день терапии без патологических изменений. Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии, с разрешением пневмонического процесса, под наблюдение участкового

педиатра. Данный случай иллюстрирует осложненное течение пневмонии у ребенка раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном, ассоциированное с сочетанной бактериальной инфекцией вызванной пневмококком и кишечной палочкой, успешно купированное применением цефалоспоринов 3 поколения. Показатели гемограммы и иммунограммы демонстрируют низкую активность фагоцитарного звена иммунитета, характерную для грамотрицательных пневмоний, хотя острое начало заболевания после перенесенной вирусной инфекции характерно для пневмококковой пневмонии. Эффективность лечения обусловлена хорошей чувствительностью как пневмококка, так и кишечной микрофлоры к цефалоспорином 3 и 4 поколения.

Клинический пример №3. Ребенок А., 16 лет. Поступил в клинику 13.04.06 г. на 7 день заболевания с жалобами на повышение температуры до $38,5^{\circ}\text{C}$, головную боль, влажный малопродуктивный кашель с отхождением слизисто-гноной мокроты, заложенность носа, недомогание. Заболел остро, в дебюте заболевания насморк и сухой кашель, субфебрильная температура. Симптоматическое лечение было неэффективным. При поступлении состояние средней тяжести, обусловленное интоксикацией, признаками умеренной гипоксии. Температура тела $38,5^{\circ}\text{C}$, кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, ЧД 22 в минуту, ЧСС 88 в минуту, АД 100/60 мм.рт.ст. В легких выслушивались мелкопузырчатые хрипы на фоне ослабления дыхания справа. Перкуторно над проекцией нижней доли справа отмечается укорочение легочного звука. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 1 см от края реберной дуги, селезенка не увеличена. В анализе крови при поступлении Hb – 151 г/л; Э – $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$; ЦП – 0,96; Л – $9,8 \times 10^9/\text{л}$; п – 1%; с – 82%; э – 2%; б – 0%; л – 9%; м – 6%; СОЭ – 34 мм/ч. На рентгенограмме органов грудной клетки от 12.04.06 г. очаговые инфильтративные тени справа в S₇. Рентгенологически также выявлены

симптомы левостороннего экссудативного верхнечелюстного синусита. Из трахеального аспирата выделен *S.pneumoniae* в количестве 10^5 , чувствительный к пенициллину, цефалоспорином и макролидам. Исследование на *S.pneumoniae* и *M. pneumoniae* методом ПЦР и ИФА (IgM и IgG) было отрицательным. Ребенок получал лечение цефотаксимом в суточной дозе 3 млн. внутримышечно в течение 12 дней. Клинический эффект получен на вторые сутки терапии: нормализовалась температура тела, улучшилось самочувствие, уменьшилась одышка. Хрипы в легких исчезли на 6 сутки, кашель купирован на 8 сутки. Температура тела оставалась стабильно на нормальных цифрах.

В контрольном анализе крови без патологии. На 14 день лечения рентгенологически от 26.04.06 г. – описано усиление легочного рисунка в $S_{4,5}$ справа, усиление междолевой плевры, синусы свободные (рис. 38).

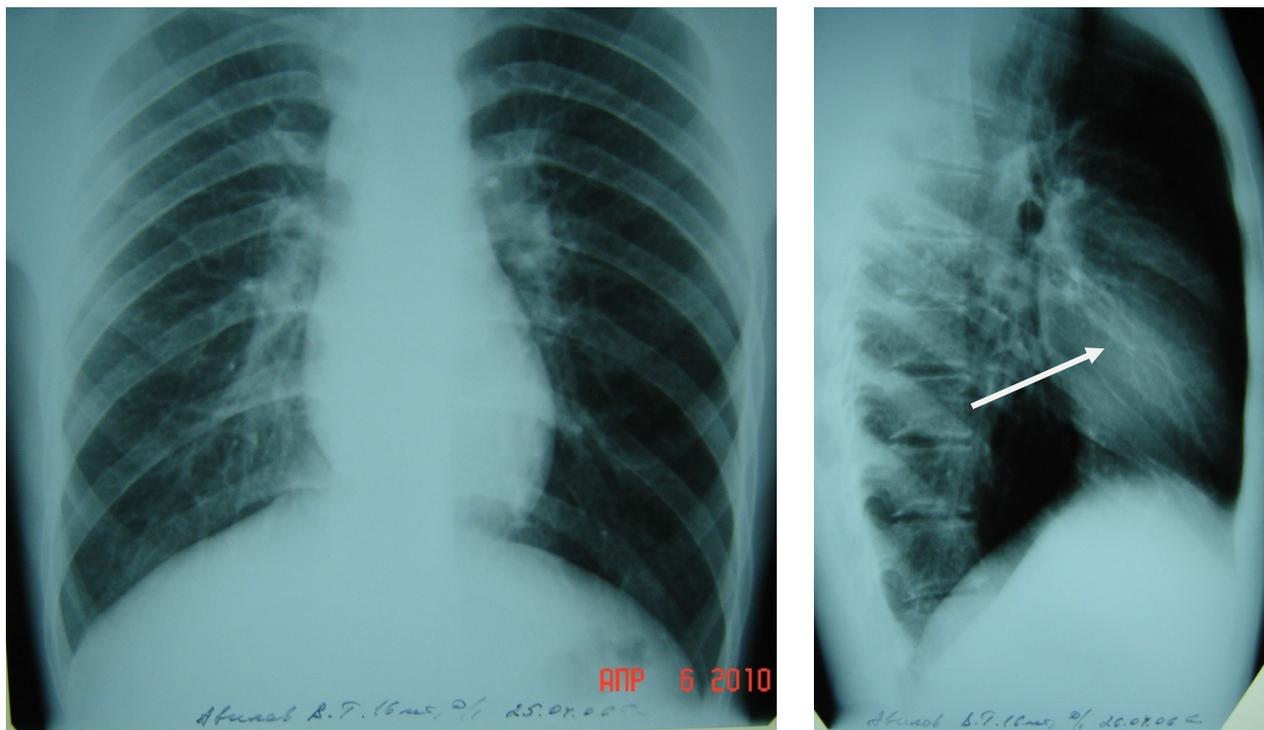


Рис. 38. Динамика рентгенологических изменений на 14 день терапии: рассасывание очагов инфильтрации, сохранение локального усиления легочного рисунка в $S_{4,5}$ справа, тень междолевой плевры.

У больного, несмотря на отсутствие тахипное, отмечались признаки дыхательной недостаточности – участие в дыхании вспомогательной

мускулатуры, бледность, локальный цианоз. Отмечалась высокая лихорадка в дебюте заболевания, влажный малопродуктивный кашель, признаки интоксикации и адекватный ответ на стартовую антимикробную терапию.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение пульмонолога. Рекомендовано проведение курса реабилитационного лечения.

Приведенный пример иллюстрирует достаточно типичное современное течение не осложненной пневмококковой пневмонии у подростка. Сочетание инвазивной пневмококковой инфекции с локальной (в виде синуситов, гайморитов, отитов, аденоидитов), описанное в приведенном клиническом примере, отмечено нами у $12,7 \pm 3,7\%$ детей с пневмококковой пневмонией. Синуситы выявляли преимущественно, у детей школьного возраста. Такое сочетание является неблагоприятным прогностическим признаком формирования затяжных локальных инфекций верхних отделов респираторного тракта и показателем низкой местной защиты слизистой оболочки дыхательных путей, требующее тщательной санации. Пациентам с хроническими очагами инфекции носоглотки в первую очередь показана вакцинация против пневмококковой инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота респираторного тракта играет важнейшую роль в формировании естественной резистентности организма к инфекционным заболеваниям.

У детей Хабаровского края она включает обычные виды индигенной микрофлоры, но характеризуется *дефицитом естественной колонизации* эпителиоцитов слизистой оболочки носоглотки и *избыточным уровнем колонизации пневмотропными условно-патогенными микроорганизмами с измененными фенотипами*: повышенными индексами адгезивной и антилизоцимной активности, активацией собственной бактерицидной активности и увеличенными показателями резистентности к антимикробным препаратам, обеспечивающими их персистенцию в микробиоте носоглотки.

Носоглоточное носительство *S.pneumoniae* в региональной популяции детей составляет 36-50%, *H.influenzae* – 48,7% (некапсульных штаммов 43,1%, *Hib*–5,6%), *S.aureus* до 50%, *M.pneumoniae* – 3,2%, *C.pneumoniae* – 2,1%, носительство *C.trachomatis* не выявлено.

Установленные фенотипы *S.pneumoniae* и других пневмотропных микроорганизмов (адгезивность, антилизоцимная, антиинтерфероновая и бактерицидная активность, резистентность к антибиотикам) обуславливают их различный инвазивный потенциал, способность к персистенции и выживанию (в т.ч. устойчивость к оптохину у пневмококков), являются маркерами носоглоточного или инвазивного происхождения штаммов, полученных из трахеального аспирата.

Уровни резистентности *S.pneumoniae* к пенициллину (25,5%) и макролидам (13–19,3%), тетрациклину (39,7%), ко-тримоксазолу (66,1%) превышают в 1,5–2 раза аналогичные показатели в западных регионах России. Частота полирезистентности *S.pneumoniae* (36,8%) в 2,5 раза выше показателя по РФ (14,5%). Активны против пневмококка амоксициллин, цефалоспорины 3 поколения, респираторные фторхинолоны и

хлорамфеникол. Резистентность *H.influenzae* к ампициллину составляет 30,9%, кларитромицину – 15,1%, хлорамфениколу – 27,9%. Продукция β-лактамаз выявлена у 37,5%, БЛНАР – штаммы выявлены в 10,7% случаев. В отношении *H.influenzae* активны карбапенемы и респираторные фторхинолоны (98%). Резистентность носоглоточных штаммов *S.pneumoniae* и *H.influenzae* к антимикробным препаратам превышает показатели клинических штаммов.

Лидирующим возбудителем внебольничной пневмонии у детей в Хабаровском крае является *S. pneumoniae* с частотой детекции до 23% у детей первого года жизни и 52-66% у детей старше 1 года. Выявлена его ко-инфекция с *M.pneumoniae* (до 13,3%), другими бактериальными возбудителями, относящимися к условно-патогенной группе, и вирусными агентами, обуславливающая нетипичное течение заболевания. *H.influenzae* типа *b* занимает максимально до 2,9% в структуре возбудителей пневмонии. У детей первого года жизни спектр возбудителей пневмонии характеризуется увеличением доли энтеробактерий (преимущественно *E.coli*).

M.pneumoniae вызывает спорадические заболевания пневмонией с частотой детекции возбудителя до 17% и вспышки с периодичностью 4-5 лет и частотой детекции до 48%. *S.pneumoniae* регистрируется с частотой 3,5% при пневмонии у детей старше 2-х лет, *C.trachomatis* - преимущественно у детей первых месяцев жизни в виде спорадических заболеваний пневмонией.

Вирусы гриппа *A(H1N1) swl*, *B*, аденовирус, риновирусы, метапневмовирусы, вирусы парагриппа являются предикторами формирования внебольничной пневмонии у детей и выявляются в периоде дебюта внебольничной пневмонии у детей с частотой от 5 до 10%, РС-вирус до 22%.

Бактериальный процесс в легких сопровождается снижением показателей местного иммунитета, истощением адаптационных резервов

иммунокомпетентных клеток крови, что свидетельствует о неблагополучии в состоянии иммунной системы у детей в регионе.

Ведущими характеристиками современного течения пневмококковой пневмонии у детей являются возраст детей старше 1 года, предшествующая заболеванию респираторная вирусная инфекция, острое начало, невысокие показатели воспалительной активности в гемограмме, умеренные признаки интоксикации, отсутствие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, очаговый характер инфильтрации легочной ткани, не частые плевральные осложнения (17%), бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста и сопутствующая патология в виде синуситов.

Внебольничные пневмонии, ассоциирующиеся с выявлением из трахеального аспирата *E.coli*, реже *K.pneumoniae* достоверно чаще регистрируются у больных в возрасте до 1 года и преимущественно до 6 месяцев. Факторами риска являются отягощенный перинатальный анамнез и неблагоприятный преморбидный фон. Пневмонии характеризуются клиническими симптомами, достоверно отличающимися от пневмоний пневмококковой этиологии.

Использование разработанной на основе полученных данных схемы антибактериальной терапии повышает эффективность лечения внебольничных пневмоний (достигнуто разрешение воспаления в адекватные сроки 10-14 дней).

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ:

Учитывая высокий уровень носительства *S.pneumoniae*, циркуляцию *H.influenzae* типа *b* в популяции и детских коллективах, с целью создания протективного иммунитета рекомендовать вакцинацию: пациентам в возрасте с 2 месяцев – 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной PCV-13, старше 5 лет – «Пневмо-23», перекрывающих региональный спектр серотипов на 69% и 84% соответственно. Против гемофильной инфекции рекомендовать вакцинацию АКТ-ХИБ.

Не рекомендуется использование системной антибактериальной терапии для эрадикации носоглоточной грамотрицательной микрофлоры (*E.coli*, *K.pneumoniae* и других видов энтеробактерий, *P.aeruginosa*). Целесообразно проводить коррекцию иммунитета антиоксидантными и энерготропными препаратами в сочетании с местным орошением полости носоглотки традиционными антисептиками.

При отсутствии симптомов локальной или инвазивной стафилококковой инфекции носоглоточное носительство *S.aureus* рекомендуется рассматривать как вариант «здорового» носительства, не требующий его эрадикации. При обнаружении носоглоточного носительства *MRSA* у детей рекомендуется проведение эрадикации методами, успешно зарекомендовавшими себя у взрослых пациентов (мупирацин назальная мазь/раствор в стандартной дозе и хлоргексидин 1% гель или 0,5% раствор 3 раза в день в течение 5–7 дней с обязательным бактериологическим контролем).

По эпидемическим показаниям при подозрении на групповую заболеваемость респираторной инфекцией с нетипичной клинической картиной (длительный кашель, лихорадка, семейный или групповой характер заболевания) для обнаружения так называемых «атипичных» возбудителей *M.pneumoniae* и *C. pneumoniae* исследования носоглотки в качестве экспресс-диагностики рекомендуется проводить методом ПЦР.

Использование комплекса бактериологических исследований и их оценки, предложенных нами в методических рекомендациях «Этиологическая верификация неспецифических воспалительных заболеваний органов дыхания у детей» (Хабаровск, 2008) позволяет получать достоверные результаты бактериологических исследований в короткие сроки, проводить мониторинг резистентности пневмопатогенов в конкретном лечебном учреждении, регионе и использовать его результаты для адекватной антибактериальной терапии.

Предложенная нами схема прогноза этиологии внебольничной пневмонии у детей реализованная путем оценки биосистемы «микробиоценоз-макроорганизм» может быть использована педиатрами для выбора эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов бактериологического исследования и/или при отсутствии высева возбудителя.

Рекомендуется использование разработанной схемы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии, составленной на основании полученных результатов резистентности основного возбудителя пневмонии *S.pneumoniae* у детей Хабаровского края.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, В. Г. Колонизация полости рта и её влияние на лизоцим-антилизоцимные отношения в экосистеме при кариесе [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Г. Абрамов. - Волгоград, 2007. - 23 с.
2. Абрамсон, О. М. Характеристика микрофлоры, выделенной при острых воспалительных заболеваниях легких и плевры [Текст] / О. М. Абрамсон, Н. Н. Елагина, О. Л. Карташова // Журнал микробиологии. - 2003. - № 4. - С. 44-46.
3. Астафьев, Н. Г. Медико-социальная экспертиза подростков с хроническими заболеваниями легких [Текст] / Н. Г. Астафьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. - № 1. – С. 5-9.
4. Амосов, Н. М. Количественное моделирование в биологических науках [Текст] / Н. М. Амосов // Философские вопросы биокибернетики. - М., 1969. – С. 55–71.
5. Анализ летальных исходов от болезней органов дыхания у детей [Текст] / Е. В. Сорокина, Е. С. Ильина, Ю. Л. Мизерницкий [и др.] // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - М., 2003. - Вып. 3. - С. 33-35.
6. Андреева, И. В. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы [Текст] / И. В. Андреева, О. У. Стецюк // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. - 2009. - Т. 11, № 2. - С. 1-8.
7. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем [Текст] / П. К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.
8. Антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничных пневмоний в г. Астане [Текст] / Н. М. Бисенова, Б. А. Анайбекова, А.

С. Пшенбаева, М. Д. Даулетова // Респираторная медицина. - 2007. - № 1. - С. 51-54.

9. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II [Текст] / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, К. В. Шпынев [и др.] // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. - 2006. - Т. 6, № 1. - С. 33-47.

10. Антибиотикорезистентность штаммов пневмококков, выделенных у пациентов с внебольничной пневмонией [Текст] / В. Б. Туркутюков, А. В. Мартынова, В. М. Мартыненко, В. Л. Невзорова // Тихоокеанский мед. журнал. - 2006. - № 2. - С. 25-28.

11. Антипова, И. П. Состояние микробиоценоза кишечника недоношенных новорожденных детей при различных видах вскармливания [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / И. П. Антипова. - Кострома, 2005. – 24 с.

12. Атипичные пневмонии [Текст] / В. И. Лучшев, В. А. Люсов, С. Н. Жаров [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2008. - № 5. – С. 37-42.

13. Афанасьева, О. И. Клиническая характеристика гриппа у детей в современном мегаполисе [Текст] / О. И. Афанасьева, Е. Г. Головачева, К. К. Милькинт // Детские инфекции. - 2009. - № 3. - С. 10-13.

14. Банаскьян, И. А. Стрессор - индуцибельные бактериальные белки и вирулентность [Текст] / И. А. Банаскьян, М. Бондаренко, В. А. Малышева // Журн. микробиол. - 2005. - № 5. - С. 103-108.14

15. Батуро, А. П. Микробиоценоз носоглотки больных, страдающих крапивницей [Текст] / А. П. Батуро, Э. Е. Романенко, М. А. Мокроносова // Журн. микробиол. - 2006. - № 7. - С. 83-85.15

16. Белобородов, В. Б. Антибактериальная терапия инвазивной пневмококковой инфекции и проблема резистентности пневмококков

[Текст] / В. Б. Белобородов // Инф. и антимикр. терапия. - 2006. - № 6. - С. 168-172.

17. Белобородов, В. Б. Проблемы антибактериальной терапии хирургических инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой [Текст] / В. Б. Белобородов // Инф. и антимикр. терапия. - 2005. - Т. 7, № 4. - С. 45-53.

18. Белобородова, Н. В. Особенности микрофлоры зева у детей в отделениях интенсивной терапии [Текст] / Н. В. Белобородова, Т. Ю. Вострикова // Антибиотики и химиотерапия. - 1998. - № 8. - С. 16-22.

19. Бондаренко, В. М. Факторы патогенности бактерий и их роль в развитии инфекционного процесса [Текст] / В. М. Бондаренко // Журн. микробиол. - 1999. - № 5. - С. 40-47.

20. Боровская, Т. Ф. Значение иммуноцитов в поддержании структурного гомеостаза слизистой оболочки бронхов [Текст]: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Т. Ф. Боровская. - Владивосток, 2004. - 43 с.

21. Бочков, И. А. Микрофлора зева у здоровых лиц в условиях экстремальных состояний [Текст] / И. А. Бочков, Н. А. Семина, Н. Н. Лизько // Эпидемиология и инф. болезни. - 1998. - № 3. - С. 26-30.

22. Бухарин, О. В. Метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов [Текст] / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвяцов, А. П. Малышкин // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1984. - № 2. - С. 27-29.

23. Бухарин, О. В. 1564 СССР Способ определения антиинтерфероновой активности микроорганизмов [Текст] / О. В. Бухарин, В. В. Соколов // Открытия. - 1990. - № 18. - С. 12-14.

24. Бухарин, О. В. Межбактериальные взаимодействия [Текст] / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвяцов, Л. М. Хуснутдинова // Журн. микробиол. - 2003. - № 4. - С. 3-8.

25. Бухарин, О. В. Некоторые особенности микрофлоры миндалин и межмикробного взаимодействия (в норме и патологии) [Текст] / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвяцов, Л. М. Хуснутдинова // Журн. микробиол. - 2000. - № 4, (прил.). - С. 82-85.

26. Вишнякова, Л. А. Адгезия *Streptococcus pneumoniae* на эксплантатах трахеи мышей и ее ингибирование углеводными препаратами [Текст] / Л. А. Вишнякова, Ю. В. Резцова // Журн. микробиол. - 1999. - № 2. - С. 26-28.

27. Возможности контроля острых респираторных заболеваний у детей [Текст] / Т. И. Гаращенко, Ф. И. Ершов, Л. И. Ильенко, М. В. Гаращенко // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - М., 2003. - Вып. 3. - С. 47-54.

28. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae* [Текст] / Т. М. Богданович, О. Ю. Стецюк, О. И. Кречикова [и др.] // Современные методы клинической микробиологии. - Смоленск: МАКМАХ, 2003. - Вып. 1. - С. 34-62.

29. Выявление маркеров атипичных пневмотропных возбудителей у детей с бронхолегочной патологией [Текст] / М. А. Власова, О. В. Островская, Е. Б. Наговицына, Н. В. Морозова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2004. - № 1. - С. 97.

30. Гайворонская, А. Г. Гемофильная инфекция у детей [Текст] / А. Г. Гайворонская // Педиатрическая фармакология. - 2007. - Т. 4, № 6. - С. 22-26.

31. Геппе, Н. А. Пневмококковая инфекция респираторной системы [Текст]: практическое руководство для врачей / Н. А. Геппе, А. Б. Малахов. - Москва, 2005. - 84 с.

32. Гинцбург, А. Л. «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий [Текст] / А. Л. Гинцбург, Т. С. Ильина, Ю. М. Романова // Журн. микробиол. - 2003. - № 5. - С. 86-93.

33. Гончарова, И. В. Новые этиологические, эпидемиологические и клинические характеристики современной внебольничной пневмонии [Текст] / И. В. Гончарова // Поликлиника. - 2005. - № 2. - С. 8-12.

34. Горбунов, С. Г. Поствакцинальный иммунитет и иммунологические аспекты бактерионосительства *Haemophilus influenzae* у детей различных возрастных групп после введения вакцины «АКТ-ХИБ» [Текст] / С. Г. Горбунов, В. М. Бондаренко, А. А. Демина // Журн. микробиол. - 2003. - № 3. - С. 27-30.

35. Горбунов, С. Г. Роль *Haemophilus influenzae* в инфекционной патологии у детей [Текст] / С. Г. Горбунов, А. В. Горелов // Рос. педиатрич. журн. - 2002. - № 2. - С. 28-32.

36. Гриценко, В. А. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных инфекций [Текст] / В. А. Гриценко, Ю. Б. Иванов // Журн. микробиол. - 2009. - № 4. - С. 66-71.

37. Гудима, И. А. Микробные биоценозы при гипертрофии лимфоидного кольца глотки и хроническом тонзиллите у детей [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / И. А. Гудима. - Ростов-на-Дону, 2002. – 23 с.

38. Гучев, И. А. Чувствительность пневмококка к антибактериальным препаратам [Текст] / И. А. Гучев // Лечащий врач. - 2009. - № 9. - С. 14-16.

39. Давидович, И. М. Внебольничные пневмонии у людей молодого возраста [Текст] / И. М. Давидович, Н. Н. Жолондзь, В. Ю. Мостовский. - Хабаровск, 2004. – 120 с.

40. Дворецкий, Л. И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия [Текст] / Л. И. Дворецкий // CONSILIUM medicum. - 2006. - Т. 8, № 3. - С. 25-30.

41. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее

клиническая значимость [Текст] / С. В. Сидоренко, С. В. Буданов, С. А. Грудинина [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. - № 1-2. - С. 12-20.

42. Дьяков, И. Н. Субпопуляции В-лимфоцитов и влияние микроокружения на их функциональную активность [Текст] / И. Н. Дьяков, Е. В. Сидорова // Пульмонология. - 2010. - № 5. – С. 116-123.

43. Егоров, А. М. Хламидии. Молекулярная организация клетки и некоторые особенности патогенеза инфекций [Текст] / А. М. Егоров, Ю. О. Сазыкин // Антибиотики и химиотер. - 2000. - № 4. - С. 3–5.

44. Езепчук, Ю. В. Бимолекулярные основы патогенности бактерий [Текст] / Ю. В. Езепчук. - М.: Наука, 1977. – 216 с.

45. Езепчук, Ю. В. Патогенность как функция биомолекул [Текст] / Ю. В. Езепчук. - М.: Наука, 1985. – 238 с.

46. Ефименко, М. В. Особенности иммунного статуса и иммуноэндокринных нарушений у детей и подростков среднего Приамурья [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / М. В. Ефименко. – Хабаровск, 2002. – 22 с.

47. Железникова, Г. Ф. Типы иммунного ответа при острых инфекционных заболеваниях [Текст] / Г. Ф. Железникова // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. - № 5. - С. 117-120.

48. Зайкина, О. Н. Носоглоточное носительство бактериальных патогенов у часто болеющих детей и взрослых [Текст] / О. Н. Зайкина, А. П. Бондаренко, Н. И. Гончарова // Дальн. журн. инф. патологии. - 2010. - № 17. - С. 104-110.

49. Иванов, Д. В. Антибиотикочувствительность и молекулярные механизмы устойчивости к цефалоспорином штаммов *Escherichia coli*, выделенных у больных при внутрибольничных

инфекциях [Текст] / Д. В. Иванов, И. В. Крапивина // Журн. микробиол. - 2007. - №. 6. - С. 16-20.

50. Ильенкова, Н. А. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с острой бронхолегочной патологией [Текст] / Н. А. Ильенкова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - М, 2006. - Вып. 6. - С. 68-70.

51. Инфекции дыхательных путей уносят более 4 млн. жизней ежегодно, Lung Infections Kill 4.25 Million a Year: Report [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2037>.

52. Калистратова, Е. П. Микробиоценоз слизистых оболочек респираторного и пищеварительного трактов, способы коррекции его нарушений при стенозирующем ларинготрахеите у детей [Текст] : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Е. П. Калистратова. - Иваново, 2005. – 21 с.

53. Калинина, Е. П. Регуляторные механизмы иммунного ответа при внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких у мужчин [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Е. П. Калинина. - Владивосток, 2009. – 34 с.

54. Карасева, Е. А. Вопросы клиники, диагностики и этиотропной терапии респираторных заболеваний, вызванных *Haemophilus influenzae* типа «В» у детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Карасева. - Москва, 2002. – 19 с.

55. Карпунина, Т. И. Новые подходы к оценке состояния системы «Микроорганизмы-макроорганизм» [Текст]: автореф. дис. ...докт. биол. наук / Карпунина, Т. И. - Пермь, 2001. – 31 с.

56. Катосова, Л. К. Клинико-биологическая оценка пневмотропной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей [Текст]: автореф. ...дис. докт. биол. наук / Л. К. Катосова. - М., 1990. – 48 с.

57. Катосова, Л. К. Проблемы микробиологии в педиатрии [Текст] / Л. К. Катосова // Акт речи на торж. собр. 79-й год основания Института Педиатрии. – М., 2001. – 46 с.

58. Клиническая иммунология для врачей [Текст] / В. П. Лесков, А. Н. Чередеев, Н. К. Горлина [и др.] - М.: Медицина, 2005. – 144 с.

59. Козлов, В. К. Здоровье детей и подростков на Дальнем Востоке [Текст] / В. К. Козлов. - Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 288 с.

60. Козлова, Л. В. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей: взгляд педиатра [Текст] / Л. В. Козлова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - М., 2003. - Вып. 3. - С. 36-40.

61. Козлов, Р. С. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГас-1) [Текст] / Р. С. Козлов, О. И. Кречикова, О. В. Сивая // Клин. микробиол. и антимикр. тер. - 2002. - № 3. - С. 267-277.

62. Козлов, Р. С. Возбудители инфекций дыхательных путей и структура их лекарственной устойчивости [Текст] / Р. С. Козлов // *Consilium medicum*. - 2009. - Экстравыпуск. - С. 2-5.

63. Козлов, Р. С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее [Текст] / Р. С. Козлов. - Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия, 2005. – 128 с.

64. Козлов, Р. С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее [Текст] / Р. С. Козлов. - Смоленск: МАКМАХ, 2010. - 128 с.

65. Козлов, Р. С. Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковой инфекции [Текст]: автореф. дис. ...докт. мед. наук / Р. С. Козлов. - Смоленск, 2004. – 45 с.

66. Колобудина, Л. В. Вирусные инфекции дыхательных путей [Текст] / Л. В. Колобудина, // Рус. мед. журн. - 2000. – Т. 8, № 13-14. - С. 559-565.

67. Колосов, В. П. Состояние и перспективы развития пульмонологической помощи населению на территории Дальневосточного федерального округа [Текст] / В. П. Колосов, Л. Г. Манаков, В. Б. Пригорнев // Материалы II Съезда врачей – пульмонологов Сибири и Дальнего Востока, 24-25 октября 2007 г., Благовещенск. - Благовещенск: изд-во АГМА, 2007. - С. 64-67.

68. Колотилова, Л. В. Нормальная микрофлора слизистой глотки [Текст] / Л. В. Колотилова, Т. М. Акишина, О. П. Заргарян // Антибиот. и химиотерапия. - 1989. - № 10 (34). - С. 751-755.

69. Коровина, Н. А. Рациональная антибактериальная терапия внебольничных пневмоний у детей [Текст] / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников // Consilium medicum. Приложение. - 2003. - № 1. - С. 11-14.

70. Коршунова, Е. В. Особенности антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей [Текст] / Е. В. Коршунова, Н. Д. Сорока, Н. В. Орлова // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2008. - № 1. - С. 37-43.

71. Костюкова, Н. Н. Микробиологические факторы, определяющие носительство при капельных инфекциях [Текст] / Н. Н. Костюкова // Журн. микробиол. - 1997. - № 4. - С. 10-15.

72. Костюкова, Н. Н. Начальный этап инфекционного процесса – колонизация и пути ее предотвращения [Текст] / Н. Н. Костюкова // Журн. микробиол. - 1989. - № 9. - С. 103-110.

73. Крапивина, И. В. Антибиотикочувствительность и молекулярные механизмы резистентности к бета-лактамам грамотрицательных микроорганизмов- возбудителей

внутрибольничных инфекций [Текст] / И. В. Крапивина, Е. В. Галеева, Н. С. Вешутова // Журн. микробиол. - 2007. - № 5. - С. 16-20.

74. Кузнецов, О. Ю. Бактериальные колонии, как сложно организованное сообщество клеток [Текст] / О. Ю. Кузнецов // Журн. микробиол. - 2005. - № 2. - С. 3-7.

75. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность [Текст] / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. - Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. - 443 с.

76. Лукьянов, С. В. Макролиды в терапии внебольничных инфекций дыхательных путей [Текст] / С. В. Лукьянов // Пульмонология, Приложение. - 2005. - С. 3-7.

77. Лучшев, В. И. Атипичные пневмонии: известные и новые возбудители [Текст] / В. И. Лучшев, С. Н. Жаров, В. А. Мосов // Росс. мед. журн. - 2005. - № 2. - С. 37-43.

78. Львов, Д.К. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(Н1N1) в России [Текст] / Д. К. Львов, Е. И. Бурцева, М. Ю. Щелканов // Вопр. вирусологии. - 2010. - Т. 55, № 3. - С. 4-10.

79. Макаренкова, И. Д. Ингибирование адгезии патогенных микроорганизмов на эукариотических клетках [Текст] / И. Д. Макаренкова, Г. Г. Компанец, Т. С. Запорожец // Журн. микробиол. - 2006. - Приложение. - С. 121-125.

80. Мари, П. Р. Клиническая микробиология. Краткое руководство [Текст] / П. Р. Марри, И. Р. Шей; пер. с англ. - М.: Мир, 2006. - 425 с.

81. Мартынова, А. В. Проблемы идентификации *Streptococcus pneumoniae* при формировании устойчивых к оптохину штаммов возбудителя [Текст] / А. В. Мартынова, В. Б. Туркутюков // Журн. микробиол. - 2005. - № 6. - С. 65-89.

82. Мартынова, А. В. Анализ заболеваемости пневмококковыми инфекциями [Текст] / А. В. Мартынова // Врач. - 2008. - № 3. - С. 72-73.

83. Маянский, А. Н. Лекции по иммунологии [Текст] / А. Н. Маянский. - Н.Новгород: НГМА, 2005. – 271 с.
84. Медведева, Т. Я. Этиологические аспекты острой пневмонии у детей раннего возраста [Текст] / Т. Я. Медведева // Педиатрия. - 2008. - Т. 87, № 1. - С. 143-145.
85. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем [Текст]: 10 пересмотр. ВОЗ, 1994 (пер. на рус.). - М.: Медицина, 1998. - 23 с.
86. Механизмы выживания бактерий / О. В. Бухарин, А. Л. Гинсбург, Ю. М. Романова, Г. И. Эль-Регитсан. – М.: Медицина, 2005. – 367 с.
87. Мизерницкий, Ю. Л. Современные подходы к лечению респираторных инфекций у детей [Текст] / Ю. Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - М., 2003. - Вып. 3. - С. 28-32.
88. Мизерницкий, Ю. Л. Что скрывается за диагнозом “рецидивирующий бронхит у детей“ [Текст] / Ю. Л. Мизерницкий, А. Д. Царегородцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. - № 6. – С. 31-33.
89. Микробиология [Текст] / К. Д. Пяткин, Ю. С. Кривошеин. - М.: Медицина, 1980. - 512 с.
90. Микробиоценоз полости рта у здоровых подростков и больных хроническим гастритом и гастродуоденитом [Текст] / Б. Н. Давыдов, О. А. Гаврилова, В. М. Червинец [и др.] // Стоматология. - 2009. - № 2. - С. 23-27.
91. Микробиоценоз слизистой оболочки носа при аллергической риносинусопатии [Текст] / И. А. Игнатова, С. В. Коленчукова, С. В. Смирнова [и др.] // Журн. микробиол. - 2007. - № 1. - С. 62-64.

92. Микробиоценоз слизистых оболочек ротоглотки у детей, больных ангиной [Текст] / Л. В. Феклисова, С. П. Казакова, Л. А. Галкина [и др.] // Детские инфекции. - 2006. - № 2. - С. 27-31.

93. Микрофлора мокроты и показатели естественной резистентности у больных острой пневмонией [Текст] / Г. П. Кондратенко, Л. Г. Кац, В. Б. Гнилицкая [и др.] // Терапевтический архив. - 1986. - № 4. - С. 97-100.

94. Молчанова, О. В. Этиология внебольничной пневмонии у взрослых госпитализированных больных в Хабаровском крае [Текст] / О. В. Молчанова, А. И. Хамидулина, Н. Л. Моргунова // Дальн. мед. журнал. - 2008. - № 1. - С. 1-9.

95. Морозова, О. И. Клиническое и этиопатогенетическое значение *Mycoplasma pneumoniae* в развитии бронхолегочных заболеваний у детей [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / О. И. Морозова. – Хабаровск, 2007. – 21 с.

96. Мусалимова, Г. Г. Микоплазменные и хламидийные пневмонии (этиопатогенез, клинико-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия Ронколейкином) [Текст]: мет. рек. / Г. Г. Мусалимова, В. Н. Саперова, Л. М. Карзакова. - Чебоксары, 2003. – 52 с.

97. Намазова, Л. С. Пневмококковые инфекции и вакцинация – можно ли с помощью профилактики уменьшить бремя болезни? [Текст] / Л. С. Намазова М. Г. Галицкая, В. Федосеенко // Педиатрич.фармакология. - 2007. - Т. 4, № 6. - С. 16-21.

98. Определитель бактерий Берджи: в 2-х т. / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита [и др.]. – М.: Мир, 1997. - 780 с.

99. О носительстве *Streptococcus pneumoniae* у детей дошкольного возраста [Текст] / С. В. Сидоренко, М. П. Костинов, С. Н. Бениова [и др.] // Детские инфекции. - 2009. - № 2. - С. 20-22.

100. О состоянии микробиоценоза верхних дыхательных путей у детей с гипертрофией лимфаденоидного глоточного кольца [Текст] / С. С. Зарубин, Г. Н. Дегтева, М. А. Калинин, О. В. Лебедева // Российская отоларингология. - 2006. - № 4. - С. 77-81.
101. Олескин, А. В. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов [Текст] / А. В. Олескин, И. В. Ботвинко, Е. А. Цавкелова // Микробиология. - 2000. - Т. 69, № 3. - С. 309-327.
102. Онищенко, Г. Г. Эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа А(Н1N1), в Российской Федерации и в мире [Текст] / Г. Г. Онищенко // Журн. микробиол. - 2010. - № 1. - С. 3-9.
103. Орлова, О. Е. Иммуитет к антигенам нетипируемых штаммов *Haemophilus influenzae* [Текст] / О. Е. Орлова, Н. П. Ванеева // Журн. микробиол. - 2007. - №. 7. - С. 115-121.
104. Осипов, Г. А. Невидимый орган – микрофлора человека [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=1626.-2008>.
105. Основные показатели заболеваемости населения Хабаровского края [Текст]: Статистический сборник.-Хабаровск, 2012.-154 с.
106. Острые респираторные заболевания у детей [Текст]: пособие для врачей / С. О.Ключников, О. В. Зайцева, И. М. Османов [и др.] // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. – М., 2009. - 36 с.
107. Персистенция пневмотропных возбудителей при острых бронхолегочных заболеваниях у детей [Текст] / Е. А. Лыкова, А. Г. Боковой, А. А. Бурова [и др.] // Журн. микробиол. - 2000. - № 4. - Прил. - С. 43-47.

108. Петровская, В. Г. Микрофлора человека в норме и при патологии [Текст] / В. Г. Петровская, О. П. Марко. - М., 1976. – 321 с.
109. Пикуза, О. И. Новый подход к реабилитации подростков с рекуррентными респираторными инфекциями [Текст] / О. И. Пикуза, Д. И. Садыкова, Е. В. Генералова // Вопросы современной педиатрии. - 2007. - № 6. - С. 31-35.
110. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики – эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России [Текст] / С. В. Сидоренко, Ю. В. Лобзин, С. М. Харит [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2010. - Т. 9, № 1. - С. 62-69.
111. Поздеев, О. К. Медицинская микробиология [Текст] / под ред. акад. РАМН В. И. Покровского. - М.: ГОЭТАР-МЕД, 2002. – 768 с.
112. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. - Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
113. Пружняк, О. В. Антагонистическая активность стрептококков и ее роль в сохранении экологической стабильности микробиоценоза носоглотки [Текст] / О. В. Пружняк // Антибиотики. химиотер. - 1989. - № 34. - С. 437-439.
114. Раковская, И. В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции (Лекция. Часть II) [Текст] / И. В. Раковская // Клинич. лабор. диагностика. - 2005. - № 3. - С. 25-32.
115. Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей [Текст] / А. В. Папаян, Л. А. Вишнякова, С. П. Выдумкина [и др.] // Пульмонология. - 2005. - № 3. - С. 43-47.

116. Рыжавский, Б. Я. Изменения буккального эпителия при некоторых заболеваниях у детей [Текст] / Б. Я. Рыжавский, Г. Н. Холодок // Клин. лаб. диагностика. - 1995. - № 2. - С. 39-40.
117. Рябых, И. И. Диагностика ранних неонатальных пневмоний у детей с внутриутробным инфицированием, находящихся на искусственной вентиляции легких [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / И. И. Рябых. - Благовещенск, 2002. – 22 с.
118. Савицкая, К. И. Предмет и задачи клинической микробиологии. Перспективы развития микробиологических лабораторий [Текст] / К. И. Савицкая, А. А. Воробьев // Лаб. дело. - 1991. - № 6. - С. 41-44.
119. Савицкая, К.И. Современные представления о роли и составе микрофлоры у здоровых взрослых людей [Текст] / К.И.Савицкая, А.А. Воробьев, Е.Ф. Швецова // Вестник РАМН. – 2002. - № 2. – С. 50-53.
120. Савицкая, К. И. Условно-патогенные микроорганизмы и система антиинфекционной резистентности при острой пневмонии у детей [Текст]: автореф. дис. ...докт. биол. наук / К. И. Савицкая. - М.,1985. – 43 с.
121. Самсыгина, Г. А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста [Текст] / Г. А. Самсыгина. – М.: Миклош, 2006. - 356 с.
122. Самсыгина, Г. А. Тяжелые внебольничные пневмонии у детей: особенности клиники и терапии [Текст] / Г. А. Самсыгина, Т. А. Дудина // Педиатрия. - 2002. - Приложение №2. - С. 12-13.
123. Середа, Е. В. Применение новой лекарственной формы амоксициллина/клавуланата при болезнях органов дыхания у детей [Текст] / Е. В.Середа, Л. К. Катосова // Российской педиатрический журнал. - 2009. - № 4. - С. 55-60.

124. Саркисов, Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций [Текст] / Д. С. Саркисов. - М.: Медицина, 1987. – 446 с.
125. Серологические варианты течения смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции [Текст] / М. С. Савенкова, А. А. Афанасьева, Т. А. Скирда, И. В. Капустин // Детские инфекции. - 2005. - № 2. - С. 15-19.
126. Сидоренко, С. В. Место бактерий в живой природе [Текст] / С. В. Сидоренко // Инфекции и антимикробная терапия. - 2000. – Т. 2, № 2. - С. 61-63.
127. Сидоренко, С. В. Пневмококковые инфекции снова в центре внимания [Текст] / С. В. Сидоренко // Вопросы современной педиатрии. - 2009. - № 3. - С. 83-87.
128. Сильвестров, В. П. Пневмония [Текст] / В. П. Сильвестров, П. И. Федотов. - М.: Медицина, 1986. – 248 с.
129. Скурихина, Ю. Е. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика штаммов *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, выделенных у детей с туберкулезной инфекцией [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Скурихина, Ю. Е. - Владивосток, 2009. - 21 с.
130. Современное состояние проблемы Нiv-инфекции в Беларуси, Казахстане, России и Украине (заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики) [Текст] / А. А. Баранов, А. В. Горелов, В. И. Задорожная [и др.] // Эпидемиол. и вакцинопрофил. - 2006. - № 3(28). - С. 5-11.
131. Состояние местного и системного иммунного ответа при внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста/ В. А. Невзорова, Т. Ф. Боровская, Л. Д. Скребкова, С. А. Пазыч // Тихоокеанский мед.журн. - 2009. - № 3. - С. 106-109.

132. Сравнительная характеристика штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных от здоровых детей и больных острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями [Текст] / Л. К. Катосова, Н. Б. Наймушина, Г. Н. Сатаров [и др.] // Журн. микробиол. - 1986. - № 1. - С. 14-19.

133. Страчунский, Л. С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у детей [Электронный ресурс] / Л. С. Страчунский, Л. П. Жаркова // Детский доктор. - 2000. - № 6. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/1475041.htm>.

134. Страчунский, Л. С. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов [Текст] / Л. С. Страчунский, О. И. Кречикова, Г. К. Решедько // Клин. микробиол. и антимикр. тер. – 1999. - № 1. - С. 31-39.

135. Стукун, Е. А. Актуальность проблемы назофарингеального носительства гемофильной палочки у часто болеющих детей [Текст] / Е. А. Стукун, Г. Н. Холодок, А. П. Бондаренко // Дальн. журн. инф. патол. - 2005. - № 7. - С. 54–56. **165**

136. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Пневмококковая инфекция - недооцениваемая угроза здоровью детей//Детские инфекции.-2008.-№2.-С.36-41.

137. Таточенко, В. К. Педиатру на каждый день – 2009 [Текст]: справочник по диагностике и лечению, шестое дополненное издание / В. К. Таточенко. - ООО «Контент-пресс». – М.,2009. - 272 с.

138. Таточенко, В. К. Периодические и региональные особенности серотипового спектра пневмококков у детей с респираторными заболеваниями и здоровых носителей [Текст] / В. К. Таточенко, Л. К. Катосова, М. А. Уланова // Журн. микробиол. - 1994. - № 3. - С. 3-10.

139. Таточенко, В. К. Пневмококковая инфекция вошла в число управляемых [Текст] / В. К. Таточенко // Журн. микробиол. - 2010. - № 3. - С. 102-108.
140. Таточенко, В. К. Пневмонии [Текст] / В. К. Таточенко, А. М. Федоров // Практическая пульмонология детского возраста (справочник – 3-е издание). – М., 2006. - 250 с.
141. Тец, В. В. Роль микрофлоры человека в развитии заболеваний человека [Текст] / В. В. Тец // Стоматология. – 2008. - № 3. - С. 76-78.
142. Ткаченко, Е. И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека [Текст] / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский. - СПб.: СпецЛит, 2006. - 590 с.
143. Туркутюков, В. Б. Молекулярно-биологический мониторинг *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивной пневмококковой инфекцией [Текст] / В. Б. Туркутюков, А. В. Мартынова // Журн. микробиол. - 2008. - № 3. - С. 31-34.
144. Уровень антител к *H.influenzae* типа В у детей с соматической патологией в процессе вакцинации препаратом АКТ-ХИБ/М.П. [Текст] / И. В. Костинов, И. Ю. Лукачев, Юшкова [и др.] // Эпидемиол. и инфекционн. бол. - 2006. - № 1. - С. 53-55.
145. Урсова, Н. И. Микробиоценоз открытых биологических систем организма в процессе адаптации к окружающей среде [Электронный ресурс] / Н. И. Урсова. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=27034>.-опубликовано. - 2006.
146. Усвяцов, Б. А. Роль факторов персистенции в вирулентности при микрoэкологических изменениях в организме человека [Текст] / Б. А. Усвяцов, Л. М. Хуснутдинова, Л. И. Паршута // Журн. микробиол. - 2006. - № 4. - С. 58-61.

147. Феномен избирательного ослабления колонизационной (адгезивной) резистентности в системе “*Candida albicans* – буккальные эпителиоциты» [Текст] / А. Н. Маянский, М. И. Заславская, Е. В. Салина [и др.] // Журн. микробиол. - 2002. - № 4. - С. 17-20.

148. Физиологические и биохимические свойства микроорганизмов [Текст] / Л. П. Блинкова, О. Б. Горобец, А. В. Мельникова [и др.] // Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований. - М.: Медицина, 2004.- С. 156-158.

149. Хаджиев, С. Морфология микроколоний как критерий распознавания бактерий. Дифференциация пневмококка от α -гемолитических стрептококков [Текст] / С.Т. Хаджиев, Н. Хаджиева // Журн. микробиол. - 1987. - № 1. - С. 20-25.

150. Хамитов, Р. Ф. Особенности клиники, диагностики и лечения пневмоний, вызванных *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [Текст] / Р. Ф. Хамитов, Д. М. Хисматуллина // Казанский медицинский журнал. - 2005. - № 5. - С. 401-404.

151. Хусаинова, И. С. Оценка цитологических показателей буккального эпителия для диагностики функционального состояния человека [Текст] / И. С. Хусаинова, И. И. Варвулева, Н. А. Кожина // Клин. лаб. диагн. - 1997. - № 3. - С. 10-12.

152. Хуснутдинова, Л. М. Микрофлора слизистой оболочки миндалин человека в норме и при патологии [Текст] / Л. М. Хуснутдинова // Журн. микробиол. - 2006. - № 1. - С. 60-63.

153. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике [Текст]: пособие для врачей / А.Г. Чучалин. – Новосибирск, 2004. – 38 с.

154. Чучалин, А. Г. Пневмония [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Н. Е. Чернеховская. - М.: Экономика и информатика, 2002. – 480 с.
155. Шарифулина, А. А. Микробиоценоз полости носа у детей с различными вариантами аллергического ринита и подходы к терапии [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А. А. Шарифулина. - Уфа, 2007. – 21 с.
156. Шевченко, Ю. Л. Микроорганизмы и человек. Некоторые особенности их взаимосуществования на современном этапе [Текст] / Ю. Л. Шевченко, Г. Г. Онищенко // Журн. микробиол. - 2001. - № 2. - С. 94-91.
157. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание [Текст] Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. - М.:ГРАНТЬ, 1998. - 288 с.
158. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований [Текст] / Б. А. Шендеров // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2005. - № 12. - С. 13-17.
159. Щелканов, М. Ю. Динамика распространения пандемического гриппа А(Н1N1)sw1 на Дальнем Востоке в 2009 г. [Текст] / М. Ю. Щелканов, Д. Н. Львов, И. Т. Федякина // Вопросы вирусологии. - 2010. - Т. 55, № 3. - С. 10-15.
160. Эйдельштейн, М. В. Определение бета-лактамаз расширенного спектра действия – БЛРС [Текст] / М. В. Эйдельштейн // Современные методы клинической микробиологии. Вып.1. / под ред. Л. С. Страчунского, Р. С. Козлова. - Смоленск: МАКМАХ, 2003. - С. 69-73.
161. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей [Текст] / Л. К. Катосова, Т. В. Спичак, С. С. Ким [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2009. - Т. 1, № 2. - С. 27-31.

162. Этиологическая структура ОРЗ у детей [Текст] / С. Б. Яцышина, Т. Ю. Кондратьева, А. В. Горелов [и др.] // Сб. трудов 6 Всеросс. конф. с междунар. участием. - М., - 2007. - Т. II. - С. 372-375.
163. Этиология sporadic острой пневмонии у детей [Текст] / Л. А. Вишнякова, Т. С. Сологуб, С. Л. Акимова // Журн.микробиол. - 1998. - № 4. - С. 69-79.
164. Яковлев С.В., Проценко Д.Н. Линезолид: новые возможности терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными микроорганизмами //Инфекции и антимикр.тер.-2004.-Т.6, № 2.-С.3-10.
165. Achdout, H. Influenza virus infection augments NK cell inhibition through reorganization of major histocompatibility complex class I proteins [Text] / H. Achdout, I. Manaster, O. Mandelboim // J. Virol. - 2008. – Vol. 82 (16). - P. 8030-8037.
166. Аксакая, N. Haemophilus influenzae type b colonization in children in a hospital-based day care center [Text] / N. Аксакая, Y. Camcioglu, S. Belbek // Eur. J. Epidemiol. - 2001. - Vol. 17, N 4. - P. 313-326.
167. Antao, V. C. Global epidemiology of pneumococcal disease--new prospects for vaccine control [Text] / V. C. Antao, W. P. Hausdorff // Adv Exp Med Biol. - 2009. - N 634. - P. 19-29.
168. Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of 30-center national surveillance study [Text] / G. V. Doem, A. Brueggemann, H. P. Holley, A. M. Jr. Rauch // Antimicrob. Agents. Chemother. - 1996. - N 40. - P. 1208-1213.
169. Apicella, M. A. Bacterial otitis media, the chinchilla middle ear, and biofilms [Text] / M. A. Apicella // J Infect Dis. - 2009. - N 199, Vol. 6. - P. 774-775.

170. Aran, A. Characteristics of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children during acute respiratory disease [Text] / A. Aran, D. Fraser, R. Dagan // Harefuah. - 2001. - Vol. 140, N 4. - P. 300-305.
171. Arp, L. H. Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogenicity [Text] / L. H. Arp // J. Roth. - Washington, 1988. - P. 3-27.
172. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) [Text] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep.-2009. - Vol. 38, N 2;58. - P. 1071-1074.
173. Baldoni, Daniela. Performance of Microcalorimetry for Early Detection of Methicillin Resistance in Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* [Text] / Baldoni Daniela, Hermann Heinz, Frei Reno // J. Clin. Microbiol. - 2009. - Vol. 47. - P. 774-776.
174. Barbosa-Cesnik, C. Predictors for *Haemophilus influenzae* colonization, antibiotic resistance and for sharing an identical isolate among children attending 16 licensed day-care centers in Michigan [Text] / C. Barbosa-Cesnik, R. S. Farjo, M. Patel // *Pediatr Infect Dis J.* - 2006. - Vol. 25, N 3. - P. 219-223.
175. Bartlett. J. G. Management of Respiratory Tract Infections [Text] / J. G. Bartlett // Philadelphia, 2001. - P. 142-165.
176. Bayram, A. Real-time polymerase reaction assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* in sputum samples from patients with community-acquired pneumoniae [Text] / A. Bayram, E. Kocoglu, I. Balci // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* - 2006. - Vol. 39, N 6. - P. 452-457.
177. Bennett, Kelly Rapid Differentiation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* from Blood Cultures by Use of a Direct Cefoxitin Disk Diffusion Test [Text] / Kelly Bennett, Susan E. Sharp // *J. Clin. Microbiol.* - 2008. - Vol. 46. - P. 3836-3838.

178. Benson, Robert. Development and Evaluation of a Novel Multiplex PCR Technology for Molecular Differential Detection of Bacterial Respiratory Disease Pathogens [Text] / Robert Benson, Maria L. Tondella, Julu Bhatnagar // *J. Clin. Microbiol.* - 2008. - Vol. 46. - P. 2074-2077.
179. Biofilm density in the pediatric nasopharynx: recurrent acute otitis media versus obstructive sleep apnea [Text] / G. Zuliani, M. Carlisle, A. Duberstein [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* - 2009. - N 118, Vol.7. - P. 519-524.
180. Bouskela, M. A. Epidemiologic aspects of Haemophilus influenzae type b infection [Text] / M. A. Bouskela, S. Grisi, A. M. Escobar // *Rev. Panam. Salud. Publica.* - 2000. - Vol. 7, N 5. - P. 332-339.
181. Brandileone, M. C. Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive Streptococcus pneumoniae in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage [Text] / M. C. Brandileone, S. T. Casagrande, M. L. Guerra // *J Med Microbiol.* - 2006. - Vol. 55, N 5. - P. 567-574.
182. Bricks, L. F. Oropharyngeal colonization by Haemophilus influenzae in healthy children from Taubate (Sao Paulo), prior to the Haemophilus influenzae type B vaccination program in Brazil [Text] / L. F. Bricks, C. M. Mendes, B. R. Lucarevski // *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* - 2004. - Vol. 59, N 5. - P. 236-243.
183. Brugger, S. D. Detection of Streptococcus pneumoniae strain cocolonization in the nasopharynx [Text] / S. D. Brugger, L. J. Hathaway, K. M. Jhlemann // *J Clin Microbiol.* - 2009. - N 47, Vol. 6. - P. 1750-1756.
184. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates [Text] / K. L. O'Brien, L. J. Wolfson, J. P. Watt [et al.] // *Lancet.* - 2009. - Vol. 9693, N 12;374. - P. 893-902.

185. Campos, J. Antibiotic resistance and clinical significance of *Haemophilus influenzae* type f [Text] / J. Campos, F. Roman, M. Perez-Vazquez // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2003. - Vol. 52, N 6. - P. 961-966.
186. Carson, J. Interpretation of MRSA *Select* Screening Agar at 24 Hours of Incubation [Text] / J. Carson, B. Lui, L. Rosmus // *J. Clin. Microbiol.* - 2009. - Vol. 47. - P. 566-568.
187. Clonal spread of zesistant pneumococci despite diminished antimicrobial use [Text] / V. A. Arason, A. Gunnlaugsson, J. A. Sigurdsson [et al.] // *Micr.drug resistans-mechanisms epidemiology and disease.* - 2002. - Vol. 8, N 3. - P. 187-192.
188. Coles, C. L. Pneumococcal nasopharyngeal colonization in young South Indian infants [Text] / C. L. Coles, R. Kanungo, L. Rachmathullah // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2001. - № 20. - P. 289-295.
189. Cortes, Paulo R. Characterization of In Vitro-Generated and Clinical Optochin-Resistant Strains of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Argentina [Text] / Paulo R. Cortes, Andrea G. Albarracín Orió, Mabel Ragueira // *J. Clin. Microbiol.* - 2008. - Vol. 46. - P. 1930-1934.
190. Costerton, J. W. Biofilms, the customized microniche [Text] / J. W. Costerton, Z. Lewandowski, D. E. Caldwell // *Annu. Rev. Microbiol.* - 1995. – N 49. - P. 711-745.
191. Current and potencial Usefulness of Pneumococcal Urinary Antigen Detectin in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumoniae to Guide Antimicrobial Therapy [Electronic resource] / R. Sorde, V. Falco, E. Domingo [et al.] // *Arch Intern Ned.* - 2010. - N 27/ - Mode of access: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2029/>.
192. Dawood, F. S. Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans [Text] / F. S. Dawood, S. Jain, L. Finelli // *N. Engl. J. Med.* - 2009. - Vol. 360. - P. 2606-2615.

193. Donlan, R. M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms [Text] / R. M. Donlan // Clin. Microbiol. Rev. - 2002. – N 15. - P. 167-193.
194. Echave, P. Percentage, bacterial etiology and antibiotic susceptibility of acute respiratory infection and pneumonia among children in rural Senegal [Text] / P. Echave, J. Bille, C. Audet // J. Trop. Pediatr. - 2003. - Vol. 49, N 1. - P. 28-32.
195. Falen, H. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children [Text] / H. Falen, L. Duffy, R. Wasielewski // J. Infect. Dis. - 1997. - № 175. - P. 1440-1445.
196. Fernández-Mazarrasa, Carlos. Concentrations of Manganese in Mueller-Hinton Agar Increase MICs of Tigecycline Determined by E-test [Text] / Fernández-Mazarrasa Carlos, Olav Mazarrasa, Jorge Calvo High // J. Clin. Microbiol. - 2009. - Vol. 47. - P. 827-829.
197. Ferrante, A. IgG subclass distribution of antibodies to bacterial and viral antigens [Text] / A. Ferrante, L. J. Beard, R. G. Feldman // Pediatr. Infect. Dis. J. - 1990. – Vol. 9 (Suppl. 8). - P. 16–24.
198. Fletcher, M. A. More severe pneumococcal pneumonia in hospitalized Uruguayan children [Text] / M. A. Fletcher // J. Pediatr. - 2009. - N 154, Vol. 2. - P. 307-308.
199. Fraser, C. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings [Text] / C. Fraser, C. A. Donnelly, S. Cauchemez // Science. - 2009. - Vol. 324. -P. 1557-1561.
200. Fukushima Kazuko, Y. Rapid Identification of Penicillin and Macrolide Resistance Genes and Simultaneous Quantification of Streptococcus pneumoniae in Purulent Sputum Samples by Use of a Novel Real-Time Multiplex PCR Assay [Text] / Y. Fukushima Kazuko,

Katsunori Yanagihara, Yoichi Hirakata // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 2384-2388.

201. Furukawa, K. IgG galactosylation its biological significance and pathology [Text] / K. Furukawa, A. Kobata // Mol. Immunol. - 1991. - Vol. 28. № 12. - P. 1333–1440.

202. Garcia-Rodriguez, J. A. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potencial respiratory pathogens [Text] / J. A. Garcia-Rodriguez, M. J. Fresnadillo Martinez // J. Antimicrob. Chemother. - 2002. - Vol. 50, Suppl. 52. - P. 59-73.

203. Gendrel, D. Pneumonies communautaries de l'enfant. Etiologie et traitement [Text] / D. Gendrel // Arch.Pediatr. - 2002. - Vol. 9, N 3. - P. 278-288.

204. Genetics and epidemiology: asthma and infection [Text] / N. W. Bartlett [et al.] // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. - 2009. – Vol. 9 (5). - P. 395-400.

205. Geslin, P. Streptococcus pneumoniae: etat actuel de la sensibilite aux beta-lactamines en France [Text] / P. Geslin, A. Fremaux, G. Sissia // Med. Mal. Infect. - 1991. - N 21 (Hors serie). - P. 3-11.

206. Goldblatt, D. Antibody responses to nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in adults: a longitudinal household study [Text] / D. Goldblatt, M. Hussain, N. Andrews // J. Infect. Dis. - 2005. - Vol. 192, N 3. - P. 387-393.

207. Gray, D. M. Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective [Text] / D. M. Gray, H. J. Zar // Curr Opin Pulm Med. - 2010. - N 16, Vol. 3. - P. 208-216.

208. Harris Kathryn, A. Green Duplex Real-Time PCR Assay for Detection of *Streptococcus pneumoniae* in Clinical Samples and Determination of Penicillin Susceptibility [Text] / A. Harris Kathryn, Paul Turner, A. Elaine // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 2751-2758.

209. Hashida, Koichi Nasopharyngeal *Haemophilus influenzae* Carriage in Japanese Children Attending Day-Care Centers [Text] / Hashida Koichi, Shiomori Teruo, Hohchi Nobusuke // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 876-881.
210. Heiskanen-Kosma. Etiology of children pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study [Text] / Heiskanen-Kosma, M. Korppi, C. Jokinen // Pediatr. Infect. Dis.J. - 1998. - Vol. 17. - P. 986-991.
211. Hippenstiel, S. Lung epithelium as a sentinel and effector system in pneumonia—molecular mechanisms of pathogen recognition and signal transduction [Text] / S. Hippenstiel, B. Opitz, B. Schmeck // Respir. Res. - 2006. - Vol. 8, N. 7. - P. 97.
212. Ho, P. L. Fluoroquinolone resistance among *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong linked to the Spanish 23F clone [Text] / P. L. Ho, W. C. Yam, T. K. Cheung // Emerg. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 7, N 5. - P. 906-908.
213. Hotomi, Muneki Serotype Distribution and Penicillin Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Middle Ear Fluids of Pediatric Patients with Acute Otitis Media in Japan [Text] / Muneki Hotomi, S. Billal Dewan, Kamide Yosuke // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 3808-3810.
214. Hussell, T. Bacterial complications during pandemic influenza infection [Text] / T. Hussell, E. Wissinger, J. Goulding // Future Microbiol. - 2009. - N. - 4. - P. 269-272.
215. Identification of an *erm(A)* erythromycin resistance methylase gene in *Streptococcus pneumoniae* isolated in Greece [Text] / G. A. Syrogiannopoulos, I. N. Grivea, A. Tait-Kamradt [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. - 2001. - Vol. 45. - P. 342-344.
216. Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine

coverage [Text] / M. C. Brandileone, S. T. Casagrande, M. L. Guerra [et al.] // J Med Microbiol. - 2006. - Vol. 55, N 5. - P. 567-574.

217. Increase in the prevalence of the newly discovered pneumococcal serotype 6C in the nasopharynx after introduction of pneumococcal conjugate vaccine [Text] / M. H. Nahm, J. Lin, J. A. Finkelstein, S. I. Pelton // J Infect Dis. - 2009. - N 1, Vol. 199(3). - P. 320-325.

218. Influenza circulation and the burden of invasive pneumococcal pneumonia during a non-pandemic period in the United States [Text] / N. D. Walter, T. H. Taylor, D. K. Shay, W. Thompson // Clin Infect Dis. - 2010. – Vol. 2, N 15;50. - P. 175-183.

219. Invasive pneumococcal disease among children in rural Bangladesh: results from a population-based surveillance [Text] / S. E. Arifeen, S. K. Saha, S. Rahman [et al.] // Clin Infect Dis. - 2009. - Vol. 48, N 1. - Suppl 2. - P. 103-113.

220. Invasive pneumococcal infections in infants up to three years of age: results of a longitudinal surveillance in North-East Italy [Text] / S. Tardivo, A. Poli, T. Zerman [et al.] // Ann Ig. - 2009. - Vol. 6, N 21. - P. 619-628.

221. Invasive pneumococcal disease in Kanti Children's Hospital, Nepal, as observed by the South Asian Pneumococcal Alliance network [Text] / A. S. Shah, M. D. Knoll, P. R. Sharma [et al.] // Clin Infect Dis. - 2009. - Vol. 48, N 1. - Suppl 2. - P. 123-128.

222. Ishida, T. A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology [Text] / T. Ishida, T. Hashimoto, M. Arita // J. Infect. Chemother. - 2004. - Vol. 10, N 6. - P. 359-363.

223. IvΓŸdy B. Pneumococcal conjugate vaccines in the prevention of childhood pneumonia [Text] / B. IvΓŸdy //Acta Microbiol Immunol Hung. -2010.- Vol. 1, N 57. - P. 1-13.
224. Jacobs Michael, R. Occurrence, Distribution, and Origins of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 6C, a Recently Recognized Serotype [Text] / R. Jacobs Michael, Bajaksouzian Saralee, A. Bonomo Robert // J. Clin. Microbiol. - 2009.- Vol. 47, N. 1. - P. 64-72.
225. Jaffe, A. Management of empyema in children [Text] / A. Jaffe, I. M. Balfour-Lynn // Pediatr. Pulmonol. - 2005. - Vol. 40, N 2. - P. 148-156.
226. Jardine, A. Reduction in hospitalizations for pneumonia associated with the introduction of a pneumococcal conjugate vaccination schedule without a booster dose in Australia [Text] / A. Jardine, R. I. Menzies, P. B. McIntyre // Pediatr Infect Dis J. - 2010. -N 7. - P. 607-612.
227. Juven, T. Etiology of community-acquired pneumoniae in 254 hospitalized children [Text] / T. Juven, J. Mertsola, M. Waris // Pediatr.Infect.Dis. - 2000. - Vol. 19, N 4. - P. 293-298.
228. Kais, M. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in lower respiratory tract samples by real-time PCR [Text] / M. Kais, C. Spindler, M. Kalin // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. - 2006. - Vol. 55, N. 3. - P. 169-178.
229. Kiehn, T. E. *Haemophilus* spp. [Text] / T. E. Kiehn, J. Verhoef // Cohen J. Infectious diseases. Harcourt Publishers Ltd, 1999. - P. 8-20.
230. Klugman, K. P. The significance of serotype replacement for pneumococcal disease and antibiotic Resistance [Text] / K. P. Klugman // Adv Exp Med Biol. - 2009. - N 634. - P. 121-128.
231. Krivan, Y. C. Many pulmonary pathogenic bacteria bind specifically to the carbohydrate sequence GalNac b 1-4 Gal found some

glicolipids [Text] / Y. C. Krivan, D. D. Roberts, V. Ginsburg // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1998. - Vol. 85. - P. 6157-6161.

232. Kosowska-Shik, K. In vitro capability of Faropenem to select for resistant mutant of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* [Text] / K. Kosowska-Shik, C. Klark, K. Kredito // Antimicrob. Agents and Chemoter. - 2008. - Vol. 52, N 2. - P. 748-752.

233. Kievit, T. R. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships [Text] / T. R. Kievit, B. H. Iglevski // Infect.Lmmun. - 2000. - N 68 .- P. 2027-2030.

234. Kurt, K. Multiplexed Genotyping of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates by Use of Padlock Probes and Tag Microarrays [Text] / K. Kurt, A. Alderborn, M. Nilsson // J. Clin. Microbiol. - 2009. - Vol. 47. - P. 577-585.

235. Lahti, E. Pneumolysin polymerase chain reaction for diagnosis of pneumococcal pneumonia and empyema in children [Text] / E. Lahti, T. Kontiokari, J. Mertsola // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 2006. - Vol. 25, N. 12. - P. 783-789.

236. Leach, A. J. In vivo penicillin MIC drift to extremely high resistance in Serotype 14 *Streptococcus pneumoniae* persistently colonizing the nasopharynx of an infant with chronic suppurative lung disease: a case study [Text] / A. J. Leach, P. S. Morris, H. Smith-Vaughan // Antimicrob. Agents. Chemoter. - 2002. - Vol. 46, N 11. - P. 3648-3649.

237. Leach, A. J. Comparison of Nasal Swabs with Nose Blowing for Community-Based Pneumococcal Surveillance of Healthy Children [Text] / A. J. Leach, E. Stubbs, K. Hare // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 2081-2082.

238. Leclerq, R. Mchanisms of resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and their Clinical Implications [Text] / R. Leclerq // Clin. Infect. Dis. - 2002. - Vol. 34. - P. 482-492.

239. Li-Korotky, H. S. Evaluation of microbial RNA extraction from *Streptococcus pneumoniae* [Text] / H. S. Li-Korotky, L. A. Kelly, O. Piltcher // *J. Microbiol. Methods.* - 2006. - N. 7 [Epub ahead of print].
240. Li, Yi. Prevalence of Plasmid-Mediated AmpC β -Lactamases in a Chinese University Hospital from 2003 to 2005: First Report of CMY-2-Type AmpC β -Lactamase Resistance in China [Text] / Yi Li, Li Qing, Du Yuzhen // *J. Clin. Microbiol.* - 2008. - Vol. 46. - P. 1317-1321.
241. Lynch, J. P. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines [Text] / J. P. Lynch, G. G. Zhanel // *Curr Opin Pulm Med.* - 2010. - Vol. 3, N 16. - P. 217-225.
242. Macfarlane, G. T. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of bacteria [Text] / G. T. Macfarlane, S. Macfarlane // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1997. - Vol. 32, Suppl. 222. - P. 3-9.
243. Mandell, G. L. *Essential atlas of infectious diseases* [Text] : Tbird edition / G. L. Mandell. - Current medicine L.L.C. - 2004. - 345 p.
244. Mandell, L. A. *Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia* [Text] / L. A. Mandell // *Infect Dis Clin North Am.* - 2004. - Vol. 18, N 4. - P. 761-776.
245. Mason, E. O. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin in the USA and in vitro susceptibility to selected oral antibiotics [Text] / E. O. Mason, L. Lamberth, R. Lichtenstein // *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* - 1995. - Vol. 36. - P. 1043-1048.
246. Masuda, K. Incidences of nasopharyngeal colonization of respiratory bacterial pathogens in Japanese children attending day-care

[Text] / K. Masuda, R. Masuda, J. Nishi // *Pediatr Int.* - 2002. - Vol. 44, N 4. - P. 376-380.

247. Mayoral, C. Evaluation of a nested-PCR assay for *Streptococcus pneumoniae* detection in pediatric patients with community-acquired pneumoniae [Text] / C. Mayoral, M. Norona, M. R. Baroni // *Rev. Argent. Microbiol.* - 2005. - Vol. 37, N. 4. - P. 184-188.

248. McCrea Kirk, W. Relationships of Nontypeable *Haemophilus influenzae* Strains to Hemolytic and Nonhemolytic *Haemophilus haemolyticus* Strains [Text] / W. McCrea Kirk, Xie Jingping, N. LaCross // *J. Clin. Microbiol.* - 2008. - Vol. 46. - P. 406-416.

249. McDaniel, L. S. PspA, a surface protein of *Streptococcus pneumoniae*, is capable of eliciting protection against pneumococci of more than one capsular serotype [Text] / L. S. McDaniel, J. S. Scheffield, P. Dellucchi // *Infect. Immune.* - 1991. - Vol. 59. - P. 222-228.

250. McGettigan Shannon, E. Specificity of Ertapenem Susceptibility Screening for Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases [Text] / E. McGettigan Shannon, K. Andreacchio, H. Edelstein Paul // *J. Clin. Microbiol.* - 2009. - Vol. 47. - P. 785-786.

251. Message, S. D. Host defence function of the airway epithelium in health and disease: clinical background [Text] / S. D. Message, S. L. Johnston // *J. Leukoc. Biol.* - 2004. - Vol. 75 (1). - P. 5-17.

252. Miller, M. B. Quorum sensing in bacteria [Text] / M. B. Miller, B. L. Bassler // *Annu. Rev. Microbiol.* - 2001. - N 55. - P. 165-199.

253. Millsap, K. W. Adhesive interactions between voice protectic yeast and bacterie on silicon rubber in absence and presence of saliva [Text] / K. W. Millsap, R. Bos, H.C. Van Der Mei // *Antonie Van Leewenhoek.* - 2000. - Vol. 79, N 3-4. - P. 337-342.

254. Millsap, K. W. Dot assay for determining adhesive interactions between yeasts and bacteria under controlled hydrodynamic

conditions [Text] / K. W. Millsap, R. Bos, H. C. Van Der Mei // J Microbiol Methods. - 2000. - Vol. 40, N 3. - P. 225-232.

255. Miranzi Sde, S. Haemophilus influenzae type b: epidemiological situation in the State of Minas Gerais, Brazil, 1993-1997 [Text] / S. Miranzi Sde, L. A. Camacho, J. G. Valente // Cad. Saude. Publica. - 2003. - Vol. 19, N 5. - P. 1267-1275.

256. Mitchell, T. J. Biological Properties of Pneumolysin [Text] / T. J. Mitchell, P. V. Andrew; editor A. Tomasz // *Streptococcus pneumoniae: molecular biology & mechanisms of disease*. - Larchmont: Mary Ann Liebert, 2000. - H. 279-276.

257. Multihospital surveillance of pneumonia burden among children aged <5 years hospitalized for pneumonia in Bangladesh [Text] / A. Naheed, S. K. Saha, R. F. Breiman [et al.] // Clin Infect Dis. - 2009. - Vol. 48, N 1. - Suppl 2. - P. 82-89.

258. Muneki, Hotomi Serotype Distribution and Penicillin Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Middle Ear Fluids of Pediatric Patients with Acute Otitis Media in Japan / Muneki Hotomi, S. Billal Dewan, Kamide Yosuke // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 3808-3810.

259. Murphy, T. F. Respiratory infections caused by non-typeable Haemophilus influenzae [Text] / T. F. Murphy // Curr. Opin. Infect Dis. - 2003. - Vol. 16, N 2. - P. 129-134.

260. Musher, D. M. *Streptococcus pneumoniae*: At the Threshold of the 21st Century [Text] / D. M. Musher, R. F. Breiman, A. Tomasz; editor A. Tomasz. // *Streptococcus pneumoniae: molecular biology&mechanisms of disease*. - Larchmont: Mary Ann Liebert, 2000. - P. 485-491.

261. Nakamura Shigeki. Melting Curve Analysis for Rapid Detection of Topoisomerase Gene Mutations in *Haemophilus influenzae*

[Text] / Nakamura Shigeki, Yanagihara Katsunori, Morinaga Yoshitomo // J. Clin. Microbiol. - 2009. - Vol. 47. - P. 781-784.

262. Nascimento-Carvalho, C. M. Community acquired pneumonia among pediatric outpatients in Salvador, Northeast Brazil, with emphasis on the role of pneumococcus / C. M. Nascimento-Carvalho, A. A. Lopes, M. D. Gomes // Braz. J. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 5, N 1. - P. 13-20.

263. Navarro, D. Performance of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection [Text] / D. Navarro, L. Garcia-Maset Gimeno, A. Escribano // J Clin Microbiol. 2004. - Vol. 42, N 10. - P. 4853-4855.

264. Neuberger, A. Clinical Impact of a PCR Assay for Rapid Identification of *Klebsiella pneumoniae* in Blood Cultures [Text] / A. Neuberger, I. Oren, H. Sprecher // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 377-379.

265. New susceptibility breakpoints in antimicrobial resistance rates of invasive pneumococcal strains [Text] / P. C. Wolkers, O. C. Mantese, A. Paula [et al] // J Pediatr (Rio J). - 2009. - Vol. 5, N 85. - P. 421-425.

266. O'Brien, K. L. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection [Text] / K. L. O'Brien, M. I. Walters, J. Sellman // Clin. Infect. Dis. - 2000. - Vol. 30, N. 5. - P. 784-789.

267. Occurrence, Distribution, and Origins of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 6C, a Recently Recognized Serotype [Text] / M. R. Jacobs, S. Bajaksouzian, R. A. Bonomo [et al.] // J Clin Microbiol. - 2009. - Vol. 47, N. 1. - P. 64-72.

268. Old, C. Bacterial adherence [Text] / C. Old // Med. Lab. Ski. - 1985. - Vol. 42. - P. 78-85.
269. Olsen, S. J. Frequent Haemophilus influenzae type B colonization in rural Thailand [Text] / S. J. Olsen, S. Dejsirilert, L. Sangsuk // Pediatr Infect Dis J. - 2005. - Vol. 24, N 8. - P. 739-742.
270. Onwubiko Chinwendu Cross-Sectional Study of Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults in the Conjugate Vaccine Era [Text] / Onwubiko Chinwendu, Edwin Swiatlo, Larry S. McDaniel // J. Clin. Microbiol. - 2008. - N 46. - P. 3621-3625.
271. Openshaw, P. J. M. Potential therapeutic implications of new insights into respiratory syncytial virus disease [Text] / P. J. M. Openshaw // Respir. Res. - 2002. - Vol 3 (suppl). – P. 15-20.
272. Parapneumonic empyema deaths during past century, Utah [Text] / J. M. Bender, K. Ampofo, X. Sheng [et al.] // Emerg Infect Dis. - 2009. - Vol. 1, N. 15. -P. 44-48.
273. Payne, S. C. Staphylococcus aureus is a major patogen in acute bacterial rhinosinusitis: a Meta-Analysis [Text] / S. C. Payne, M. S. Benninger // Clin Infect Dis. - 2007. - Vol.45, № 10. - P. 121–127.
274. Penicillin/ampicillin efficacy among children with severe pneumonia due to penicillin-resistant pneumococcus (MIC=4 microg ml(-1)) [Text] / C. M. Nascimento-Carvalho, M. R. Cardoso, M. C. Brandileone [et al.] / J Med Microbiol. - 2009. - Pt 10, № 58. - P. 1390-1392.
275. Pittman, M. Variation and type specificity in the bacterial species Haemophilus influenza [Text] / M. Pittman // J Exp Med. - 1931. - № 53.- P. 471-492.
276. Ploton, C. Streptococcus pneumoniae thoracic empyema in children: rapid diagnosis by using the Binax NOW immunochromatographic membrane test in pleural fluids [Text] / C.

Ploton, A. M. Freydiere, Y. Benito // Pathol Biol (Paris). - 2006. - Vol. 54, N. 8-9. - P. 498-501.

277. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? [Text] / J. M. Bender, K. Ampofo, K. Korgenski [et al.] // Clin Infect Dis. - 2008.- Vol. 46, № 9. - P. 1346-1352.

278. Pneumolysin activates phospholipase A in pulmonary artery endothelial cells [Text] / J. B. Rubins, T. J. Mitchell, P. W. Andrew, D. E. Niewoehner // Infect. Immun. - 1994.- Vol. 62.- P.3829-3836.

279. Raymond, J. Sequential colonization by *Streptococcus pneumoniae* of healthy children living in an orphanage [Text] / J. Raymond, I. Le Thomas, F. Moulin // J. Infect. Dis. - 2000. - Vol.181. - P. 1983-1988.

280. Raymond, J. Nasopharyngeal colonization by *Haemophilus influenzae* in children living in an orphanage [Text] / J. Raymond, L. Armand-Lefevre, F. Moulin // Pediatr Infect Dis. J. - 2001. - Vol. 20, N 8. - P. 779-784.

281. Regev-Yochay Gili. In Vitro Bactericidal Activity of *Streptococcus pneumoniae* and Bactericidal Susceptibility of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Cocolonized versus Noncocolonized Children [Text] / Regev-Yochay Gili, R. Malley, E. Rubinstein // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46.- P. 747-749.

282. Mc Gillivray, G. Respiratory syncytial virus-induced dysregulation of expression of a mucosal beta-defensin augments colonization of the upper airway by non-typeable *Haemophilus influenzae* [Text] / G. Mc Gillivray // Cell Microbiol. - 2009. – Vol. 11 (9). - P. 1399-1408.

283. Rey, L. C. Antimicrobial susceptibility and serotypes of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children with pneumonia and in children attending day-care centres in Fortaleza [Text] / L. C. Rey,

B. Wolf, J. L. Moreira // Int. J. Antimicrob. Agents. - 2002. - Vol. 20, N 2. - P. 86-92.

284. Richter, S. S. The molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1994-2000 [Text] / S. S. Richter, K. P. Heilmann, S. L. Coffman / Clin Infect Dis. - 2002. - Vol. 1, 34. N. 3. - P. 330-339.

285. Richter, S. S. Accuracy of Phenotypic Methods for Identification of *Streptococcus pneumoniae* Isolates Included in Surveillance Programs [Text] / S. S. Richter, K. P. Heilmann, C. L. Dohrn // J.Clin.Microbiol. - 2008. - N. 46. - P. 2184-2188.

286. Rubin Lorry, G. Effect of Swab Composition and Use of Swabs versus Swab-Containing Skim Milk-Tryptone-Glucose-Glycerol (STGG) on Culture- or PCR-Based Detection of *Streptococcus pneumoniae* in Simulated and Clinical Respiratory Specimens in STGG Transport Medium [Text] / G. Rubin Lorry, A. Rizvi, A. Baer // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 2635-2640.

287. Rudan, I. The deadly toll of *S pneumoniae* and H influenzae type b [Text] / I. Rudan, H. Campbell // Lancet. - 2009. - V. 9693, N. 12; 374. - P.854-856.

288. Russell, W. Current management of community-acquired pneumoniae in children: an algorithmic guideline recommendation [Electronic resource] / W. Russell, M. D. Steele, P. T. Mathew. - Mode of access : // <http://id.medcape.com/SPS/IIM/1999/V.16.n01/m6040.stee-01.html>.

289. Rzeszutek, M. A review of clinical failures associated with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* [Text] / M. Rzeszutek, A. Wierzbowski, D. J. Hoban // Int. J. Antimicrob. Agents. - 2004. - Vol. 24, N 2. - P. 95-104.

290. Sakata, H. Serotype distribution and penicillin-binding protein genes of *Streptococcus pneumoniae* in children with invasive

pneumococcal infection [Text] / H. Sakata, K. Ubukata, N. Chiba // Kansenshogaku Zasshi. - 2006. - Vol. 80, N 2. - P. 91-96.

291. Severe necrotizing pneumonia in children, Houston, Texas, USA [Text] / A. S. Kalaskar, G. P. Heresi, A. Wanger [et al.] // Emerg Infect Dis. - 2009. - Vol.10, N 15. - P. 1696-1698.

292. Shani-Sekler, M. Initial steps in Streptococcus pneumoniae interaction with and pathogenicity to the host [Text] / M. Shani-Sekler, S. Lifshitz, I. Hillel // Adv. Exp. Med. Biol. - 2000. - N. 479. - P. 61-71.

293. Shannon, E. Specificity of Ertapenem Susceptibility Screening for Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases [Text] / E. Shannon, McGettigan, Andreacchio Kathleen, Paul H. Edelstein // Journal of Clinical Microbiology. - 2009. - Vol. 47, №. 3. - P. 785-786.

294. Shigeki Nakamura Melting Curve Analysis for Rapid Detection of Topoisomerase Gene Mutations in *Haemophilus influenzae* [Text] / Shigeki Nakamura, Katsunori Yanagihara, Yoshitomo Morinaga // J.Clin. Microbiol. -2009. - Vol. 47, N. 3. - P. 781-784.

295. Shouval, D. S. Site-specific disease potential of individual Streptococcus pneumoniae serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis [Text] / D. S. Shouval, D. Greenberg, N. Givon-Lavi // Pediatr. Infect. Dis J. - 2006. - Vol. 25, N 7. - P. 602-607.

296. Soejima Takashi Method To Detect Only Live Bacteria during PCR Amplification [Text] / Soejima Takashi, Ken-ichiro Iida, Tian Qin // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 2305-2313.

297. Standardizing surveillance of pneumococcal disease [Text] / M. D. Knoll, J. C. Moġġisi, F. B. Muhib [et al.] // Clin Infect Dis. - 2009. - Vol. 48, N 1, Suppl 2. - P. 37-48.

298. Streptococcus pneumoniae as a frequent cause of severe community-acquired pneumonia among children in Beijing [Text] / H. Hu,

L. He, S. Yu [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* - 2009. - Vol. 9, N 28. - P. 1129-1132.

299. Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uremic syndrome following influenza A virus infection [Text] / T. H. Lei, S. H. Hsia, C. T. Wu, J. J. Lin // *Eur J Pediatr.* - 2010. - Vol. 2, N 169. - P. 237-239.

300. Surveillance for invasive Streptococcus pneumoniae disease among hospitalized children in Bangladesh: antimicrobial susceptibility and serotype distribution [Text] / S. K. Saha, A. Naheed, El. S. Arifeen [et al.] // *Clin Infect Dis.* - 2009. - Vol. 48, N 1- Suppl. 2. - P. 75-81.

301. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Colombo, Sri Lanka [Text] / R. Batuwanthudawe, K. Karunarathne, M. Dassanayake [et al.] // *Clin Infect Dis.* - 2009. - Vol. 48, N 1- Suppl. 2. - P.136-140.

302. Suzuki, N. Genotypic identification of presumptive Streptococcus pneumoniae by PCR using four genes highly specific for S. pneumonia [Text] / N. Suzuki, M. Yuyama, S. Maeda // *J. Med. Microbiol.* - 2006. - Vol. 55, N. 6. - P. 709-714.

303. The effect of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia incidence, severe morbidity and mortality [Text] / E. Theodoratou, S. Johnson, A. Jhass [et al.] // *Int J Epidemiol.*-2010.- Vol. 1, N 39. - P. 172-185.

304. The epidemiology of hospitalized children with pneumococcal/lobar pneumonia and empyema from 1997 to 2004 in Taiwan [Text] / P. S. Wu, L. M. Huang, I. S. Chang [et al.] // *Eur J Pediatr.* - 2010. - Vol. 7, N 169. - P.861-866.

305. Thomas, P. G. Cell-mediated protection in influenza infection [Text] / P. G. Thomas, R. Keating, D. J. Hulse-Post // *Emerg. Infect. Dis.* - 2006. - Vol. 12. - P. 48-54.

306. Janetta, Top. Emergence of Clonal Complex 17 *Enterococcus faecium* in The Netherlands [Text] / Top Janetta, Willems Rob, van der Velden Saskia // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 214-219.
307. Toxicity of pneumolysin to pulmonary endothelial cells *in vitro* [Text] / J. B. Rubins, P. G. Duane, D. Charboneau, E. N. Janoff // Infect. Immun. - 1992. - Vol. 60. - P. 1740-1746.
308. Trend of drug-resistant *Haemophilus influenzae* from the pediatric nasopharynx [Text] / A. Matsumoto, K. Hashimoto, M. Katayose [et al.] // Kansenshogaku Zasshi. - 2010. - N 84, V. 2. - P. 171-175.
309. Tristran, S. Antimicrobial Resistans in *Haemophilus influenzae* [Text] / S. Tristran, M. R. Jacobs, P. C. Appelbaum // Clin. Microbiol. Rev. - 2007. - Vol. 20, N 2. - P. 368-389.
310. Tsai, H. Y. Bacteremic pneumonia caused by a single clone of *Streptococcus pneumoniae* with different optochin susceptibilities [Text] / H. Y. Tsai, P. R. Hsueh, L. J. Teng // J. Clin. Microbiol. - 2000. - Vol. 38, N 1. - P. 458-459.
311. Two cases of severe invasive infections in children caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 14-case report [Text] / HupkovΓŸ H., UrbancΓ-kovΓŸ I., BazΓŸrovΓŸ K. [et al.] // Folia Microbiol (Praha). - 2009. - Vol. 6, N 54. - P. 563-565.
312. Usefulness of initial blood cultures in patients admitted with pneumonia from an emergency department in Japan [Text] / T. Abe, Y. Tokuda, S. Ishimatsu, R. B. Birrer // J Infect Chemother. - 2009. - Vol. 3, N 15. - P. 180-186.
313. Value of demonstration of pneumococcal surface antigen A and autolysin genes for the identification of *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates [Text] / A. Ergin, O. K. Eser, B. Sener, G. HasΓelik // Mikrobiyol Bul. - 2009. - Vol. 1, N 43. - P. 11-7. 381.

314. Van de Winkel, J. G. L. Biology of human immunoglobulin G Fc receptors [Text] / J. G. L. Van de Winkel, C. L. Anderson // *J. Leukocyte Biol.* - 1991. - Vol. 49. - P. 511.
315. Walsh, E. E. Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery [Text] / E. E. Walsh, L. Greene, R. Kirshner // *Arch Intern Med.* - 2011. - Vol. 171, N 1. - P. 68-73.
316. Wang, Y. J. Relative frequency of *Haemophilus influenzae* type b pneumonia in Chinese children as evidenced by serology [Text] / Y. J. Wang, E. Vuori-Holopainen, Y. Yang // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2002. - Vol. 21, N 4. - P. 271-277.
317. Yaron Shoham Community-acquired Pneumoniae in Children : Quantifying the Burden on Patients and Their Families Including Decrease in Quality of Life [Text] // *Pediatrics.* - 2005. - N5. - P.1213-1219.
318. Yokota, Shin-ichi Emergence of Fluoroquinolone-Resistant *Haemophilus influenzae* Strains among Elderly Patients but Not among Children [Text] / Yokota Shin-ichi, Ohkoshi Yasuo, Sato Kiyoshi // *J. Clin. Microbiol.* -2008. - Vol. 46. - P. 361-365.
319. Zacharisen, M .C. Rapidly fatal *Haemophilus influenzae* serotype f sepsis in a healthy child [Text] / M. C. Zacharisen, S. K. Watters, J. Edwards // *J. Infect.* - 2003. - Vol. 46, N 3. - P.194-196.
320. Zhanel, G. G. Molecular characterisation of Canadian paediatric multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* from 1998-2004 [Text] / G. G. Zhanel, X. Wang, K. Nichol // *Int. J. Antimicrob. Agents.* - 2006. - Vol. 28, N. 5. - P. 465-471.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИ	– автоиндукторы
АИА	– антиинтерфероновая активность
АЛА	– антилизоцимная активность
АМП	– антимикробные препараты
БАЛЖ	– бронхоальвеолярный лаваж
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра действия
ВП	– внебольничная пневмония
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
ИАМ	– индекс адгезивности микроорганизмов
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс ($CD^+4 / CD8^+$)
КОЕ	– колониобразующая единица
МКБ	– международная классификация болезней
ММП	– матричные металло-протеиназы
МПК	– минимальная подавляющая концентрация
НСТ	– тест восстановления нитросинего тетразолия
НСТ _{сп}	– показатель спонтанного восстановления
НСТ _{ст}	– показатель стимулированного восстановления
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ПРФ	– полирибозилрибитолфосфат
ПСБ	– пенициллин связывающий белок
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
<i>РС</i> вирус	– респираторно-синцитиальный вирус
СИБ	– стрессор-индуцибельные белки
СПА	– средний показатель адгезии
УПМ	– условно-патогенные микроорганизмы
ФАН	– фагоцитарная активность нейтрофилов
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ATSS	– американская коллекция штаммов микроорганизмов

CLSI	– международный стандарт оценки размеров ингибиции роста бактерий
Hib	– <i>Haemophilus influenzae</i> серотипа b
IDS	– Индекс доминирования Симпсона
IgA	– иммуноглобулин А
IgM	– иммуноглобулин М
IgG	– иммуноглобулин G
IgE	– иммуноглобулин И
QS	– Quorum sensing – чувство кворума
Lg	– десятичный логарифм
MRSA	– метициллин резистентный <i>S.aureus</i>
NTHi	– нетипируемая <i>H.influenzae</i>
PsaA	– поверхностный адгезин А
Psb	– поверхностный антиген В
sIgA	– секреторный иммуноглобулин А

Авторы выражают **огромную благодарность и признательность**
коллегам за содействие, сотрудничество и помощь
в проведении исследований при выполнении данной работы

сотрудникам НИИ ОМИД:

**Алексеевой Ирине Николаевне,
Брезгуновой Елене Ивановне,
Островской Ольге Васильевне,
Ефименко Марине Викторовне,
Евсеевой Галине Петровне,
Соловьевой Анне Степановне**

сотрудникам ГБОУ ВПО «ДВГМУ»:

зав. кафедрой микробиологии **Кольцову Игорю Петровичу,**
доценту **Нестеренко Людмиле Яковлевне,**
профессору **Козут Елене Павловне,**
доценту **Стрельниковой Наталье Викторовне**

сотрудникам НИИАХ (г. Смоленск)

**Иванчик Натали Владимировне,
Сухоруковой Марине Витальевне**

Сотрудникам «ФБУЗ ЦГ и Э в Хабаровском крае»

зав. лабораторией вирусологии **Резнику Вадиму Израэлевичу**
зав. бактериологической лабораторией **Тригорловой Татьяне Николаевне**

Заведующей лабораторией микробиологии ЦНЗД РАМН (Москва),
профессору **Катосовой Любови Кирилловне.**

Заказ № 729. Тираж 400 экз.
Отпечатано ООО «Издательский дом «Арно»
г. Хабаровск, ул. Волочаевская, 181б, оф. 201
тел.: (4212) 566-921, 20-80-86
e-mail: arno_design@mail.ru • www.arno-publish.ru