

А.Г.Чучалин¹, Г.Г.Онищенко², В.П.Колосов³, О.П.Курганова⁴,
Н.Л.Тезиков⁵, Л.Г.Манаков³, Ю.М.Перельман³

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

¹НИИ пульмонологии, ²Российская Академия Наук, Москва; ³Дальневосточный НИ физиологии и патологии дыхания, ⁴Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области, ⁵МЗ Амурской области, Благовещенск

Цель: Изучить эффективность антипневмококковой вакцинации детей при организации противоэпидемических мероприятий в зонах паводкового наводнения в Амурской области. *Материалы и методы.* В программу мониторинга включены 4988 детей в возрасте от 2 до 5 лет, имеющих факторы риска возникновения пневмококковой инфекции. Для иммунопрофилактики использована пневмококковая конъюгированная вакцина Превенар-13. Учету подлежали сведения о заболеваемости ребенка в течение поствакцинального периода ОРВИ, острым отитом, пневмонией, менингитом. Для оценки степени эффективности вакцинации использованы индикаторы и специальные критерии (коэффициент профилактической вакцинации и инфекционный индекс). *Результаты.* Уровень совокупной заболеваемости детей в поствакцинальном периоде уменьшился на 13,6%. Число заболеваний пневмонией, зарегистрированных в наблюдаемой популяции детей, снизилось в 2,3 раза, суммарная продолжительность болезни детей сократилась на 14,6%. Количество курсов антибактериальной терапии уменьшилось на 21,3%, количество случаев госпитализации детей — на 38,4%, количество дней временной утраты трудоспособности их родителей — на 11,1%. Установлена прямая зависимость степени эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции от возраста детей. *Заключение.* Результаты исследования свидетельствуют, что реализация программы клинико-эпидемиологического мониторинга и профилактики внебольничных пневмоний с использованием вакцины против пневмококковой инфекции на территории Амурской области имеет высокий уровень медицинской и социально-экономической эффективности.

Журн. микробиол., 2016, № 3, С. 57—63

Ключевые слова: пневмония, профилактика пневмококковых инфекций, пневмококковая вакцина, эффективность вакцинации

A.G.Chuchalin¹, G.G.Onischenko², V.P.Kolosov³, O.P.Kurganova⁴,
N.L.Tezykov⁵, L.G.Manakov³, Yu.M.Perelman³

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF VACCINATION OF CHILDREN AGAINST PNEUMOCOCCAL INFECTION IN THE AMUR REGION

¹Pulmonology Research Institute, ²Russian Academy of Sciences, Moscow; ³Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, ⁴Federal Service for Surveillance on Consumer Right's Protection and Human Well-being in the Amur Region, ⁵Healthcare Ministry of the Amur region, Blagoveschensk, Russia

Aim. To study the effectiveness of anti-pneumococcal vaccination of children in the organization of anti-epidemic measures in the areas of the flood in the Amur region. *Material and methods.* The monitoring program included 4988 children aged 2 to 5 years who have risk factors for pneumococcal infection. Pneumococcal conjugate vaccine Prevenar-13 was used for immunization. Data on the incidence of child with acute respiratory infection, acute otitis media, pneumonia, meningitis during the post-vaccination period were taken into account. To evaluate the effectiveness of vaccination we used indicators and specific criteria (coefficient prophylactic vaccination

and infection index). *Results.* The level of total morbidity of children in post-immunization period decreased by 13.6%; the number of cases of pneumonia in the population of observed children decreased by 2.3 times; the total duration of the illness in children decreased by 14.6%, the number of courses of antibiotic therapy was reduced by 21.3%, the number of hospital admissions of children — 38.4%, the number of days of temporary disability of parents — 11.1%. Direct dependence of the degree of effectiveness of vaccination against pneumococcal disease by the age of children is determined. *Conclusion.* The findings suggest that implementation of the program of clinical and epidemiological monitoring and prevention of community-acquired pneumonia with use of a vaccine against pneumococcal infections in the territory of the Amur Region has a high level of medical and socio-economic efficiency.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 3, P. 57–63

Key words: pneumonia, prevention of pneumococcal infections, pneumococcal vaccine, effectiveness of vaccination

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пневмококковые инфекции являются серьезной проблемой как в России, так и во всем мире. В Российской Федерации пневмонии занимают первое место среди причин смертности населения от инфекционных заболеваний и шестое — среди всех причин летальности [2, 5, 10] и обуславливают высокий уровень социально-экономических потерь для общества и государства. Пневмококковые инфекции, являясь широко распространенными заболеваниями, поражают людей любого возраста, в то время как дети, люди пожилого возраста и имеющие хронические заболевания в наибольшей степени подвержены риску заболевания [4].

Наряду с известными факторами риска (переохлаждение организма, респираторные вирусные инфекции, стрессовые ситуации, алкоголизация и табакокурение, хронические заболевания и состояния организма, сопровождающиеся иммунодефицитом) значимыми для формирования патологического состояния дыхательной системы являются климатические условия внешней среды. Статистический анализ свидетельствует о более высоком уровне распространенности болезней органов дыхания, в том числе пневмонии, и смертности от этих причин в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах [2, 6, 9], отличающихся особыми климатическими условиями среды обитания, низкой плотностью размещения населения и недостаточным уровнем доступности первичной и специализированной медицинской помощи, по сравнению с другими регионами РФ.

Особую зону и условия риска формирования респираторной патологии на территории Дальневосточного региона создало паводковое наводнение в бассейне р. Амур летом 2013 года. По данным ДВРЦ МЧС России на территории Амурской области подверглось подтоплению 22 из 28 муниципальных образований, 126 населенных пунктов, 7444 жилых дома с населением более 127 460 человек, в том числе 10 015 детей.

По оценке ВОЗ, единственный способ существенно повлиять на уровень заболеваемости пневмококковой инфекцией — это вакцинация [8, 14]. В этой связи Европейская медицинская ассоциация (ЕМА), ВОЗ, Российское респираторное общество, Центр по контролю заболеваний и профилактики в США (CDC) рекомендуют начинать вакцинацию против пневмококковой инфекции с пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины [8, 11, 12, 15]. Пневмококковая вакцина Превенар-13 вызывает выработку антител к капсулярным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая высокую иммуногенность и длительную эффективную специфическую защиту от пневмококковых инфекций, вызываемых включенными в вакцину серотипами пневмококка [8, 13]. Одним из

основных преимуществ вакцины является способность формировать иммунную память и длительную защиту, а также возможность ревакцинации без риска потери напряженности иммунного ответа [11,13]. Вакцина Превенар-13, согласно проведенным на территории России исследованиям [1,7], соответствует эпидемиологической ситуации, обеспечивая охват до 64% серотипов пневмококка, вызывающих менингиты у взрослых и до 76% — у детей, до 85% тяжелых пневмоний у взрослых и до 71,4% — у детей, и показана к применению для широкой вакцинации с целью предупреждения возникновения как инвазивных пневмококковых инфекций (менингиты, бактериемия, сепсис), так и внебольничных пневмоний у детей и взрослых пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на основе программы (протокола) организации мониторинга и клинико-эпидемиологической оценки эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции населения Амурской области, пострадавшего от паводкового наводнения 2013 года (утверждена МЗ Амурской области 23 марта 2014 г.), принятой с целью профилактики пневмококковых инфекций у лиц с факторами риска их возникновения. В процессе реализации программных мероприятий проводится клинико-эпидемиологическая и социально-экономическая оценка эффективности использования пневмококковой вакцины Превенар-13 для специфической профилактики пневмококковых инфекций среди детского населения Амурской области, имеющего факторы риска их возникновения, обусловленные неблагоприятным влиянием экологических и социально-экономических условий жизнеобеспечения в период паводкового затопления территорий проживания. Для этого использованы методы клинико-эпидемиологического, социально-гигиенического, экономического и статистического анализа.

Контингент обследуемых лиц, включенных в программу мониторинга и клинико-эпидемиологической оценки эффективности вакцинации с использованием пневмококковой вакцины Превенар-13, представлен детьми в возрасте от 2 до 5 лет (4988 чел.), имеющих факторы риска возникновения пневмококковой инфекции. Вакцинация детей, включенных в программу, проведена в период марта — мая 2014 года в 17 муниципальных образованиях Амурской области. В структуре вакцинированных детей почти равные доли представлены возрастными группами от 2 до 3, от 3 до 4 и от 4 до 5 лет, 80,9% детей посещают детские дошкольные учреждения.

Основным фактором риска, предопределившим отбор пациентов на вакцинацию, явился фактор неблагоприятного воздействия на здоровье человека ситуации, вызванной наводнением и связанных с ним ухудшением социальных и экологических условий. Среди биологических факторов риска важными являются: частые респираторные инфекции и сопутствующие заболевания (хронические заболевания бронхолегочной системы, сахарный диабет, первичные иммунодефициты); среди социальных факторов риска — пребывание в организованных коллективах (детских садах), в специализированных социальных учреждениях (домах ребенка) и в особых социальных условиях (пунктах временного пребывания пострадавшего от наводнения населения).

Для иммунопрофилактики использована пневмококковая конъюгированная вакцина Превенар-13 (применяется с 2009 года и включена в Национальные календари иммунизации более 55 стран, зарегистрирована в РФ в 2012 году). Способы введения, дозировки и условия применения вакцины осуществлялись в соответствии с [3] и инструкцией по использованию вакцинного препарата.

Отбор пациентов для вакцинации, последующая вакцинация и мониторинг ее результатов осуществляется участковыми врачами-педиатрами в лечебно-профилактических учреждениях в соответствии с разработанными критериями

включения и исключения пациентов из программы наблюдения и программой клинико-эпидемиологического мониторинга.

Программа клинико-эпидемиологического мониторинга состоит из 5 визитов — до вакцинации, в момент вакцинации, через 1, 2, 3 года после вакцинации и предусматривает комплекс клинических методов обследования и наблюдения в динамике. Клиническое обследование пациентов осуществляется участковым врачом-педиатром в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи детям и соответствующей регистрацией его результатов в амбулаторной карте.

Статистический мониторинг программных мероприятий по оценке эффективности использования вакцины Превенар-13 проводится в соответствии с графиком.

Для оценки клинико-эпидемиологической эффективности проведенной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции проанализированы анамнестические данные среди вакцинированного контингента детей, регистрируемые в течение года до вакцинации и через 1 год после вакцинации, в том числе, число эпизодов ОРВИ, острых обострений хронических заболеваний верхних дыхательных путей (фарингит, синусит и др.), внебольничных пневмоний как наиболее распространенных форм пневмококковой инфекции в соответствии с параметрами анализа и сроками их регистрации.

Для оценки степени эффективности и качества специфической профилактики используются специальные критерии: коэффициент профилактической эффективности (КЭ) вакцинации и инфекционного индекса (ИИ). КЭ вакцинации рассчитан по формуле: (число заболеваний до вакцинации минус число заболеваний после вакцинации) $\times 100$ и разделенное на число заболеваний до вакцинации. КЭ считается высоким, если его значения приближаются к 100%. ИИ определялся как соотношение суммы всех случаев заболеваний в течение года после вакцинации к возрасту (в норме ИИ составляет 0,2 — 0,3).

При анализе социально-гигиенической и эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики проводится оценка влияния пневмококковой вакцинации на уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в целом среди совокупного населения (дети в возрасте от 0 до 14 лет) территорий Амурской области как попавших в зону паводкового затопления, так и свободных от него в динамике за ряд лет. На основе методов экономического анализа проводится оценка социально-экономической эффективности реализуемых мероприятий программы. Аналитический этап оценки эффективности программных мероприятий предполагает статистическую обработку первичных материалов с расчетом основных показателей (средних и относительных величин, коэффициентов корреляции и сопряженности признаков).

В программу статистического анализа результатов вакцинации и оценки ее эффективности через 1 год после ее проведения включены 2320 пациентов в 10 муниципальных образованиях Амурской области (репрезентативная выборка). «Копировка» соответствующих сведений для мониторинга и оценки результатов исследования осуществлялась группой исследователей-экспертов Дальневосточного НЦ физиологии и патологий дыхания из первичных медицинских документов (амбулаторная карта ребенка — ф. 112) на базе учреждений здравоохранения области. Данные вносились в формализованный бланк «Анкета по клинико-эпидемиологической оценке эффективности вакцинации детей в возрасте от 2 до 5 лет против пневмококковых инфекций». Особому учету подлежали сведения о заболеваемости ребенка в течение поствакцинального периода (1 год) ОРВИ, острым отитом, пневмонией, менингитом (количество случаев заболеваний и их продолжительность в днях, количество курсов антибактериальной терапии, количество случаев госпитализаций по поводу данных заболеваний и временной утраты трудоспособности родителей детей). На основе данных сведений сформирована статистическая база данных в формате Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из главных индикаторов эффективности профилактической вакцинации является уровень заболеваемости привитого контингента в до- и поствакцинальный периоды. Анализ результатов исследования свидетельствует, что в целом уровень совокупной заболеваемости детей данными нозологическими формами в поствакцинальном периоде уменьшился по сравнению с довакцинальным периодом на 13,6% (с 2743,5 до 2371,5‰). Снижение показателей заболеваемости произошло во всех муниципальных образованиях области. При этом наиболее высокие темпы снижения уровня заболеваемости наблюдаются в городах Белогорске и Свободном, Михайловском и Ивановском районах, достигая 20 — 23%.

Уровень совокупной заболеваемости детей определяет заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями, частота распространения которых превалирует среди других нозологических форм патологии. Поэтому характеристики заболеваемости ОРВИ почти полностью совпадают с аналогичными параметрами совокупной заболеваемости. Общий темп снижения уровня заболеваемости ОРВИ в поствакцинальном периоде составил 13,5%.

Число заболеваний пневмонией, зарегистрированных в наблюдаемой популяции детей, снизилось в поствакцинальном периоде в 2,3 раза, что подтверждено результатами эпидемиологического мониторинга. При этом наиболее существенное снижение заболеваемости пневмонией в поствакцинальном периоде наблюдалось в Благовещенском (с 25,0 до 6,2‰) и Ивановском районах (с 43,4 до 10,8‰), в г. Белогорск (с 40,5 до 11,9‰).

Вместе с тем, в целом на территории области динамики заболеваемости детей острым отитом в поствакцинальном периоде не наблюдалось (42,2‰). При этом в г. Белогорск и Ивановском районе зарегистрировано снижение уровня заболеваемости детей острым отитом соответственно на 35,2 и 50,0%.

Таким образом, сравнительный анализ показателей заболеваемости детей в до- и поствакцинальный периоды свидетельствует, что если уровень заболеваемости острым отитом остался без видимой динамики, то уровень заболеваемости пневмонией после вакцинации снизился в 2,3 раза. При этом динамика показателей является различной как по вектору, так и по уровню этих изменений в различных возрастных группах детей. В частности, если в младших возрастных группах детей уровень совокупной заболеваемости в поствакцинальном периоде увеличился на 3,3% (до 2 лет) и на 1,9% (от 2 до 3 лет), то в старших возрастных группах уровень совокупной заболеваемости снижался. При этом темп снижения показателей заболеваемости с возрастом увеличивался, достигая среди детей старше 5 лет 24,6% при максимальном значении этого показателя в Тамбовском районе (-64,0%).

Уровень совокупной заболеваемости, имеющей инфекционную этиологию, является наиболее высоким в отдельных муниципальных образованиях области: городах Благовещенск (2937,6 — 3160,2‰), Белогорск (3317,4 — 2565,6‰), Свободном (2546,8 — 2036,4‰), Ивановском (4 114,1 — 3293,4‰) и Благовещенском (3068,7 — 2662,5‰) районах. При этом величина инфекционного индекса имеет сильную обратную зависимость от возраста ($\rho = -1,0$) и только в старшей возрастной группе детей (старше 5 лет) соответствует нормативным значениям (0,2 — 0,3). В целом инфекционный индекс среди детей возрастной группы старше 5 лет (0,31) в 4,5 раза меньше, чем среди детей в возрастной группе менее 2 лет (1,4). В отдельных муниципальных образованиях и возрастных группах детей значения ИИ различаются в 41,3 раза.

В качестве основных индикаторов эффективности вакцинации детей против пневмококковой инфекции (кроме показателей частоты возникновения заболеваний инфекционной этиологии) определены: совокупная продолжительность болезни детей до и после вакцинации, количество курсов антибактериальной терапии, частота госпитализации заболевших детей и количество дней временной

нетрудоспособности их родителей по причине болезни детей в до- и поствакцинальные периоды. Также использованы специальные критерии и показатели оценки эффективности реализации профилактических мероприятий.

Анализ индикаторов эффективности вакцинации детей против пневмококковой инфекции свидетельствует, что в поствакцинальном периоде суммарная продолжительность болезни детей сократилась на 14,6%, количество курсов антибактериальной терапии уменьшилось на 21,3%, количество случаев госпитализации детей — на 38,4%, количество дней временной утраты трудоспособности их родителей — на 11,1% по сравнению с довакцинальным периодом. Наиболее существенное снижение показателя суммарной продолжительности болезни наблюдалось в городах Белогорске (-24,0%) и Свободном (-20,5%), Михайловском (-21,5%) и Ивановском районах (-20,8%). Позитивная динамика показателя (снижение от 19,8 до 35,6%), характеризующего частоту назначения курсов антибактериальной терапии заболевшим детям в до- и поствакцинальные периоды, также зарегистрирована в большинстве муниципальных образований области. А суммарное количество дней временной утраты трудоспособности родителей по причине болезни их детей в поствакцинальном периоде наиболее существенно (на 57,5%) снизилось в Свободненском районе.

Однако наиболее существенные позитивные изменения индикатора эффективности вакцинации наблюдаются в отношении частоты госпитализации детей. В поствакцинальном периоде в большинстве муниципальных образований количество госпитализаций детей снизилось в 2,0 — 2,5 раза (Тамбовский, Михайловский, Ивановский, Белогорский районы), в 3,0 раза (город Свободный, Константиновский район) и даже в 4,5 раза (Свободненский район).

Сравнительный статистический анализ степени эффективности вакцинации против пневмококковых инфекций с использованием вакцины Превенар-13 для профилактики различных заболеваний инфекционной этиологии у детей показал ее высокую эффективность только в отношении пневмонии. Коэффициент профилактической эффективности вакцинации детей с целью профилактики пневмонии составляет 58,1%. При этом в большинстве муниципальных образований области КЭ по индикатору заболеваемости пневмонией достигает уровня 75 — 100%. Установлено, что имеется прямая зависимость степени эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции от возраста детей: чем больше возраст ребенка, тем выше эффективность ($\rho=1,0$). Если в младшей возрастной группе детей коэффициент эффективности имеет отрицательное значение (-3,3%), то в старшей возрастной группе детей он возрастает почти до 25%.

Анализ результатов эпидемиологического мониторинга заболеваемости населения внебольничными пневмониями на территории Амурской области свидетельствует, что среди детского контингента темп снижения показателей заболеваемости за 2013 — 2014 годы значительно больше (37,1%), чем среди взрослого населения (10,9%).

В целом за 2014 год уровень заболеваемости населения внебольничной пневмонией на территории Амурской области снизился по сравнению с 2013 годом на 18,5% в 4 городских округах и 10 сельских районах области. За счет снижения заболеваемости населения внебольничной пневмонией на 1014 случаев предотвращен экономический ущерб в размере 94 млн руб.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что реализация программы клинико-эпидемиологического мониторинга и профилактики внебольничных пневмоний с использованием вакцины против пневмококковой инфекции на территории Амурской области имеет высокий уровень медицинской и социально-экономической эффективности. В качестве основных характеристик эффективности наблюдается снижение уровня заболеваемости пневмонией вакцинированного контингента населения, продолжительности болезни, уменьшение количества курсов антибактериальной терапии и дней временной утраты трудоспособности родителей по причине болезни их детей остры-

ми респираторными заболеваниями. При этом установлена прямая зависимость степени эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции от возраста детей.

Результаты исследования по клинико-эпидемиологической оценке эффективности использования вакцинации против пневмококковых инфекций, проведенные в популяции детей на территории Амурской области, позволяют рекомендовать применение конъюгированной вакцины Превенар-13 как эффективного метода профилактики пневмонии и пневмококковых инфекций в комплексе противоэпидемических и профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белошицкий Г.В., Королева И.С. Серотиповая характеристика штаммов *S. pneumoniae* в Москве. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014, 1 (74): 90-97.
2. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.И. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004-2010 гг. Пульмонология. 2012, 3: 5-16.
3. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015.
4. Заболеваемость всего населения России в 2002 — 2012 гг. Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ. М., 2013; <http://www.mednet.ru/>.
5. Колосов В.П. и др. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Амурской области: проблемы и пути решения. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014, 53: 8-17.
6. Колосов В.П. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. Владивосток, Дальнаука, 2013.
7. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. Инфектология. 2013, 5 (4): 35-41.
8. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов «Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых и пациентов групп риска». Пульмонология. 2013, 6: 139-142.
9. Тарасюк С.Д., Манаков Л.Г. Медико-социальная оценка условий оказания пульмонологической помощи и организационно-методических механизмов ее управления в системе первичной медико-санитарной помощи населению. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014, 51: 54-61.
10. Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция: современный взгляд на проблему и профилактику. Вопросы современной педиатрии. 2007, 5 (1): 107-112.
11. EMA Oct. 2011: European public assessment report (EPAR) for PCV13 (First published in May 2009, last updated in October 2011) EMA/562289/2011. <http://www.ema.europa.eu/home>.
12. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/index.html>.
13. Paradiso Peter R. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: A new paradigm. Vaccines CID 2012, 55 (15): 259-264.
14. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. Weekly Epidemiol. Rec. 2007, 82 (12): 93-104.
15. WHO position paper on pneumococcal vaccines. Weekly Epidemiol. Rec. 2012, 14 (6): 129-144; www.who.int.

Поступила 16.02.16

Контактная информация: Колосов Виктор Павлович, д.м.н., проф., 675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22, р.т. (4162)77-28-00