DOI: 10.15690/pf.v16i4.2051

В.В. Семериков[1], Е.С. Зубова[2], Л.В. Софронова[2]

[1] Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Российская Федерация
[2] Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

Влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность внебольничной пневмонией среди детей до 5 лет

Контактная информация:
Семериков Вадислав Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России
Адрес: 614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2, **тел.**: +7 (342) 236-46-15, **e-mail**: metodkkid1@yandex.ru
Статья поступила: 09.07.2019 г., **принята к печати**: 26.09.2019 г.

Обоснование. *Четырехлетний опыт массовой плановой рутинной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у российских детей раннего возраста и ранее проводимая селективная вакцинация детей групп высокого риска требует оценки ее эпидемиологической и экономической эффективности в отношении уровня заболеваемости, включая показатель госпитализации этой группы детей, многолетней и внутригодовой цикличности, возрастно-этиологической структуры заболеваемости, а также смертности от внебольничной пневмонии как наиболее распространенной нозологической формы пневмококковой инфекции.* ***Цель исследования*** *— изучить влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность внебольничной пневмонией среди детей в возрасте до 5 лет.* ***Методы***. *Проведен анализ динамики заболеваемости внебольничными пневмониями (период 2003–2018 гг.) и смертности от пневмоний (период 2003–2018 гг.) детей в возрасте до 14 лет в г. Перми. Дополнительно изучены серотиповой состав циркулирующих пневмококков, этиологическая структура внебольничных пневмоний и экономическая эффективность иммунизации (прямые затраты на медицинские услуги). Анализ показателей исследования выполнен с учетом селективной (вакцинация детей групп риска в 2011–2014 гг.) и массовой (вакцинация детей в возрасте до 1 года в 2015–2018 гг.) стратегий иммунизации.* ***Результаты***. *В условиях селективной вакцинации (2011–2014 гг.) среди привитых группы риска — часто болеющих детей — после иммунизации уровень заболеваемости внебольничными пневмониями снизился в 4,0 раза — с 267,0 до 66,7 на 1000. Среди непривитых детей этой группы риска показатель заболеваемости внебольничной пневмонией возрос в 2 раза — с 40,0 до 80,0 на 1000 непривитых. Индекс профилактической эффективности составил 46,0. При этом индекс антибактериальной нагрузки среди привитых часто болеющих детей исходно составил 0,11 на 1 ребенка, через год в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения показатель снизился в 2,6 раза — с 0,11 до 0,04 на 1 ребенка. Среди непривитых детей этой группы антибактериальная нагрузка не изменилась и составила 0,09 и 0,12 соответственно. В период селективной вакцинации уровень смертности среди детей до года снизился в 2 раза: среднемноголетний показатель в 2011–2014 гг. составил 17,9 против 35,2 на 100 тыс. детей в 2003–2010 гг. Массовая вакцинация детей первого года жизни против пневмококковой инфекции привела к снижению уровня заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей в возрасте до 2 лет и отсутствию множественных очагов пневмококковой инфекции в детских организованных коллективах, снижению количества госпитализированных детей и обеспечила отсутствие смертности от пневмоний среди детей первого года жизни к третьему году реализации данной стратегии иммунизации. Полученные результаты были достигнуты при циркуляции главным образом 7 серотипов пневмококка (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) среди детей до 5 лет. Определено пороговое значение уровня привитости против пневмококковой инфекции, упреждающее развитие заболеваемости и смертности от пневмоний среди детей. Экономически целесообразной оказалась стратегия массовой вакцинации детей первого года жизни.* ***Заключение***. *Получены новые данные об эпидемиологической эффективности и экономической целесообразности различных стратегий иммунизации детей против пневмококковой инфекции.*

Ключевые слова: *внебольничная пневмония, вакцинация, эпидемиологическая и экономическая эффективность.*

(***Для цитирования***: Семериков В.В., Зубова Е.С., Софронова Л.В. Влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность внебольничной пневмонией среди детей до 5 лет. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (4): 216–228. doi: 10.15690/pf.v16i4.2051)

ОБОСНОВАНИЕ

Внебольничные пневмонии являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире. В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев пневмоний, хотя по некоторым оценкам их число может достигать 1,5 млн [1, 2]. Заболеваемость внебольничными пневмониями в РФ колеблется от 315 до 389 на 100 тыс. населения [3]. В структуре внебольничных пневмоний бактериальной природы наиболее частым возбудителем (от 20 до 80 % всех случаев) является *Streptococcus pneumoniae* [4–6]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость только инвазивными формами пневмококковой инфекции ежегодно варьирует от 10 до 23 случаев на 100 тыс. населения, причем умирает от этой нозологии 1,6 млн человек в год, в том числе от 0,7 до 1 млн детей первых пяти лет жизни [7]. Каждый год в мире регистрируют около 20 млн случаев пневмококковых пневмоний, течение которых отличается высоким риском развития сепсиса и бактериемии. Пневмококковые пневмонии являются причиной ежегодной госпитализации 17–44 % детей и 13–34 % взрослых. При этом госпитальная летальность варьирует в пределах 1–44 % [8, 9]. В США на лечение внебольничных пневмоний ежегодно тратится 8,4–10 млрд долларов [10].

Учитывая значимое глобальное бремя пневмококковых инфекций в 2007 г., ВОЗ рекомендовала включить пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) в национальные программы иммунизации [7]. В соответствии с этими рекомендациями, а также во исполнение рекомендаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека с июля 2011 г. в нашей стране реализовывалась селективная иммунизация [11], а с декабря 2014 г. в соответствии с Федеральным законом № 368-ФЗ [12] и приказом Минздрава России № 125н введена плановая массовая вакцинация детей против пневмококковой инфекции [13]. Первые результаты эпидемиологической оценки национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции были опубликованы в 2017 г. [14–16].

Накануне реализации программ иммунизации против пневмококковой инфекции отмечалось, что массовая вакцинация против пневмококковой инфекции позволит сэкономить 39 млрд руб. бюджетных средств [17]. При этом предполагалось, что в результате иммунизации за 5-летний период только прямые затраты, включающие стоимость вакцины и затраты на ее введение, а также ущерб, связанный с заболеваемостью (стоимость пребывания пациента в специализированных отделениях, вызов скорой помощи и лечение в амбулаторно-поликлинических условиях), удастся сократить почти на 20 млрд руб., а косвенные (потеря валового внутреннего продукта, оплата листков нетрудоспособности, включая оплату по уходу за больными) — на 37

Vadislav V. Semerikov[1], Elena S. Zubova[2], Lyudmila V. Sofronova[2]

[1] Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation
[2] Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

The Effect of Selective and Mass Immunization Against Pneumococcal Infection on the Morbidity and Mortality due to Community-Acquired Pneumonia in Children Under 5 Years of Age

Background. *It is required to perform estimation of epidemiological and cost efficacy (regarding morbidity rate) of mass routine vaccination against pneumococcal infection in Russian children and carried out earlier selective vaccination of children from high-risk groups on the basis of four-year experience. It is also important to estimate the rate of hospital admissions in this patient group, long-term and annual cycles, morbidity age and etiology structure, and mortality due to community-acquired pneumonia as one of the most common form of pneumococcal disease. The aim is to study the effect of selective and mass immunization against pneumococcal infection on the morbidity and mortality due to community-acquired pneumonia in children under 5 years of age.* ***Methods***. *The analysis of community-acquired pneumonia morbidity (in 2003–2018) and mortality due to pneumonias (in 2003–2018) in children under the 14 years old in Perm was carried out. Serotypes of circulating pneumococcus, etiology of community-acquired pneumonias and immunization cost efficacy (direct expense on health care) were further studied. The analysis of study indexes was carried out following selective (vaccination of at-risk children in 2011–2014) and mass (vaccination of infants in 2015–2018) immunization strategies.* ***Results***. *The morbidity rate of community-acquired pneumonias decreased by 4.0 times (from 267.0 to 66.7 for 1000) after performing selective vaccination (2011–2014) in at-risk children (frequently and chronically ill children). The morbidity rate of community-acquired pneumonias in non vaccinated children of the same group increased by 2.0 times (from 40.0 to 80.0 for 1000 non-vaccinated). The prophylactic efficacy index was 46.0. Whereby the antibacterial index among vaccinated frequently and chronically ill children was 0.11 on one child. This index has decreased by 2.6 times (from 0.11 to 0.04 on one child) in a year within the framework of prospective controlled randomized clinical study. The antibacterial index among non-vaccinated children of this group remained slightly the same: 0.09 and 0.12 respectively. During the selective vaccination the mortality rate among infants decreased by 2 times: long-term average index was 17.9 (2011–2014) against 35.2 (2003-2010) on 100 thousand children. Mass vaccination of infants against pneumococcal infection has reduced the incidence of community-acquired pneumonias among children under 2 years of age and has led to absence of multiple sites of pneumococcal infection in children's organizations. It also has reduced the number of hospitalized children and achieved zero mortality due to pneumonias in infants by the third year of this immunization strategy implementation. The obtained results were achieved mainly due to circulation of 7 pneumococcal serotypes (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) in children under 5 years of age. The threshold level of vaccination against pneumococcal infection advancing morbidity and mortality due to pneumonias in children was specified. The strategy of mass vaccination of infants was cost-effective.* ***Conclusion***. *The new data on epidemiological and cost efficacy of various immunization strategies against pneumococcal infection in children was obtained.*

Key words*: community-acquired pneumonia, vaccination, epidemiological and cost efficacy.*

(***For citation****:* Semerikov Vadislav V., Zubova Elena S., Sofronova Lyudmila V. The Effect of Selective and Mass Strategies of Immunization Against Pneumococcal Infection on the Morbidity and Mortality due to Community-Acquired Pneumonia in Children Under 5 Years of Age. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2019; 16 (4): 216–228. doi: 10.15690/pf.v16i4.2051)

млрд руб. [17]. Однако, до настоящего времени четырехлетний опыт плановой рутинной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у российских детей раннего возраста остается неизученным. Оценка эпидемиологической и экономической эффективности иммунизации в отношении внебольничной пневмонии как наиболее распространенной клинической нозологической формы пневмококковой инфекции не проводилась.

Цель исследования — изучить влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность внебольничной пневмонией среди детей в возрасте до 5 лет.

МЕТОДЫ

Описание стратегий иммунизации

В период с июля 2011 по ноябрь 2014 г. на территории г. Перми проводилась селективная иммунизация за счет средств краевого бюджета против пневмококковой инфекции детей из групп высокого риска развития тяжелых (инвазивных) форм инфекции в возрасте 2–5 лет (с хроническими заболеваниями; часто болеющие дети). В течение 4 лет вакцинировано 10 957 детей указанной возрастной группы, охват иммунизацией составил 10,5 %, или 10 417 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет. Для вакцинации в 91,8 % случаев использовали 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ23), в 6,4 % — ПКВ13, в 1,8 % — ПКВ7 [18].

Стратегия массовой вакцинации детей первого года жизни, проживавших на территории г. Перми, реализовывалась в период с января 2015 по декабрь 2018 г. По официальным данным (форма № 5 Федерального государственного статистического наблюдения, годовая), в этот период против пневмококковой инфекции было вакцинировано 60 623 ребенка, охват профилактическими прививками детей в возрасте 1 года 11 мес 29 дней к началу 2019 г. составил 95,9 %. Число ревакцинированных детей — 35 791, охват ревакцинацией детей в возрасте 2 лет 11 мес 29 дней к началу 2019 г. составил 85,2 %. Охват иммунизацией составил 102 353,6 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет. Для рутинной плановой вакцинации детей была выбрана ПКВ13.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Эффективность иммунизации против пневмококковой инфекции оценивали по динамике показателей заболеваемости внебольничными пневмониями и смертности от пневмоний детей в возрасте до 14 лет и дифференцированно — до 1 года, в возрасте 2–3 лет, с 3 до 6 лет, с 7 до 14 лет.

В условиях селективной иммунизации детей в возрасте 2–5 лет групп высокого риска проведена оценка привитости детей до 5 лет. В условиях массовой вакцинации детей первого года жизни оценка привитости проводилась среди детей до 5 лет и дифференцированно — в возрасте 1 года 11 мес 29 дней и 2 лет 11 мес 29 дней против пневмококковой инфекции. Привитость представляла собой суммарные данные привитых детей в указанные периоды селективной и массовой вакцинации в соответствии с инструкцией используемых вакцин в рассматриваемых периодах.

Дополнительные показатели исследования

Изучен серотиповой состав пневмококков, циркулирующих на территории г. Перми среди детей до 5 лет с острыми респираторными инфекциями, и проведена оценка этиологической структуры заболевших внебольничной пневмонией среди госпитализированных детей этого же возраста, а также определен экономический эффект вакцинации с расчетом прямых медицинских затрат в условиях селективной и массовой вакцинации.

Источники данных

Анализ эпидемиологических показателей

Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями населения г. Перми изучалась по данным статистической формы № 12 федерального наблюдения «Сведения о заболеваемости пневмониями» за период 2003–2018 гг. (2003 г. — год введения статистической формы) с определением многолетней эпидемической тенденции [19]. Изучалась заболеваемость детей первого года жизни пневмониями по данным формы № 14 федерального наблюдения «Сведения о заболеваемости пневмониями, госпитализированных в стационары» за период 2004–2018 гг. (2004 г. — год введения статистической формы). Динамику смертности от пневмоний детей первого года жизни и до 14 лет изучали по данным статистической формы С51 федерального наблюдения «Сведения о смертности от пневмоний» за период 2003–2017 гг. (2003 г. — год введения статистической формы). Количественную оценку изменений показателей заболеваемости и смертности провели путем расчета среднегодового темпа снижения значений показателя (в процентах) с помощью программы «Супертаблица» [20]. Оценка внутригодовой динамики заболеваемости проведена в отдельных возрастных группах — дети до года, 3–6 лет, 7–14 лет, дети до 14 лет — с определением показателей помесячной динамики заболеваемости внебольничной пневмонии с расчетом верхнего предела круглогодичной заболеваемости и сезонных колебаний заболеваемости в периоды селективной и массовой вакцинации с определением индекса и коэффициента сезонности) [21].

Анализ заболеваемости внебольничными пневмониями проводился в 2011–2018 гг. в различных возрастных группах населения (дети до года; 3–6 лет; 3–6 лет неорганизованные; 3–6 лет, посещающие детские организованные коллективы; 7–14 лет; дети до 14 лет и взрослые) по данным форм государственной статистической отчетности № 1, 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае». Расчет экстенсивных (%) и интенсивных (на 100 тыс.) показателей проведен на основании данных о численности возрастных и социальных групп населения Пермьстата за 2003–2018 гг.

В период селективной иммунизации в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения приняли участие 250 детей, разделенных на 2 группы — основную и контрольную. В основную группу вошли дети, привитые вакциной ПКВ7 (95 здоровых и 35 из группы часто болеющих детей). В контрольную группу входили дети, не привитые против пневмококковой инфекции (100 здоровых и 25 детей из группы часто болеющих). Проведен анализ профилактической эффективности вакцинации путем сопоставления уровня заболеваемости внебольничной пневмонией в основной и контрольной группах. Для оценки тяжести рассчитан коэффициент антибактериальной нагрузки (средняя кратность использования антибиотика одним ребенком в месяц) в обеих группах.

В период массовой вакцинации оценка привитости детей в возрасте 1 года 11 мес 29 дней против пневмококковой инфекции произведена по данным годовых статистических отчетных форм № 5 «Сведения о профи-

лактических прививках», № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» федерального государственного статистического наблюдения. Данные предоставлены ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» (Пермь).

Влияние вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции на развитие эпидемического процесса внебольничной пневмонии неустановленной этиологии в 2015–2017 гг. оценивалось среди привитых и непривитых детей в возрасте 1 года 11 мес 29 дней в исследовании «случай-контроль». Проанализированы медицинские карты (форма № 003/у) 3388 стационарных больных (период госпитализации 2015–2017 гг.) с внебольничной пневмонией, подтвержденной рентгенологически, и 406 карт профилактических прививок (форма № 063/у) привитых лиц (однократное введение ПКВ13 у 303 детей, двукратное введение — у 103). При этом определены параметры изменения заболеваемости внебольничной пневмонией (на 100 тыс. детей, в процентах) среди детей в возрасте до 1 года с учетом охвата вакцинацией на 100 тыс. детей.

Профилактическую эффективность вакцинации детей против пневмококковой инфекции определяли путем расчета индекса эффективности (соотношение заболеваемости внебольничной пневмонией среди привитых по схеме «2 + 1», включая 1 вакцинацию в возрасте 2 лет 11 мес 29 дней, и непривитых с определением коэффициента эпидемиологической фактической защищенности (Е) по формуле:

$$E = 100 \times (\beta - \alpha)/\beta \text{ (в процентах)},$$

где α — заболеваемость среди привитых, β — заболеваемость среди непривитых. Данные о вакцинации привитых детей против пневмококковой инфекции получены из электронных медицинских карт региональной информационно-аналитической медицинской системы РИАМС «ПроМед».

Бактериологическое исследование

В 2014–2018 гг. в педиатрическом отделении ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (Пермь) проводилось исследование циркулирующих штаммов *S. pneumoniae* у больных, госпитализированных с диагнозом острой респираторной инфекции (ОРИ; в т.ч. с клиническими диагнозами острого назофарингита, острого ринита, острого ларинготрахеита, острого бронхита, острого обструктивного бронхита). В исследование включали детей в возрасте от 0 до 5 лет 11 мес 29 дней (по мере выявления заболеваний среди госпитализированных лиц), не получавших или получавших не более одной дозы антибактериального препарата на амбулаторном этапе. Обязательным условием включения детей в исследование было получение информированного добровольного согласия на взятие мазка из носоглотки пациента, подписанное родителем или законным представителем.

Для установления этиологии ОРИ у всех пациентов после включения в исследование проводили взятие мазка из носоглотки. Мазок помещали в транспортную среду eSwab (Copan, Италия) и доставляли в бактериологическую лабораторию (ФБУЗ ПК «Пермский клинический центр» ФМБА России) в течение 48 ч.

Идентификацию пневмококков проводили на основании морфологических и культуральных свойств, а также с помощью теста с оптохином [22]. Типирование изолятов пневмококков проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с микробиологическим регламентом [23]. Амплификация проводилась с 40 парами праймеров, сгруппированных в 10 сетов (реакций-мультиплексов) для удобства проведения ПЦР. Метод позволяет дифференцировать 22 серотипа (1, 2, 3, 4, 5, 8, 10A, 13, 14, 16F, 17F, 19A, 19F, 20, 21, 23A, 23B, 23F, 31, 34, 35B, 39F) и 17 серогрупп (6A/6B/6C, 7F/7A, 7C/(7B/40), 9L/9N, 9V/9A, 10F/(10C/33C), 11A/11D, 12F/(12A/44/46), 15A/15F, 15B/15C, 18A/18B/18C/18F, 22A/22F, 24A/24B/24F, 33F/(33A/37), 35A/(35C/42), 35F/47F, 38F/25F). ПЦР-типирование проведено в лаборатории молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» (Санкт-Петербург).

Экономический анализ

Экономический анализ результатов вакцинопрофилактики проведен по методу снижения затрат [24, 25] с расчетом экономической эффективности — прямых затрат на медицинские услуги согласно тарифам на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях, по законченному случаю лечения заболевания в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи жителям Пермского края [26]. Прямые затраты включали стоимость вакцин против пневмококковой инфекции с учетом числа доз (в период 2011–2014 гг. применялись ПКВ7, ПКВ13 и ППВ23, в период 2015–2018 гг. — вакцина ПКВ13), затраты на медицинские манипуляции, связанные с вакцинацией, и на осуществление реализованных стратегий на территории г. Перми (табл.).

Проведена сравнительная оценка экономической эффективности двух различных стратегий иммунизации детей против пневмококковой инфекции — селективной и массовой, реализованных соответственно в 2011–2014 и 2015–2018 гг. с расчетом прямых медицинских затрат, которые включали в себя затраты на закупку вакцины, проведение профилактических прививок, оказание медицинской помощи при возникновении нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, и медицинских затрат на оказание амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи пациентам с внебольничной пневмонией в условиях селективной и массовой вакцинации.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет необходимого объема выборки предварительно не производился.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ «Супертаблица» и «Прививки», а также пакета статистических программ — электронные таблицы Microsoft Excel для Windows, Statistica 6,0.

Оценку влияния привитости детей до 5 лет на заболеваемость пневмониями в период массовой вакцинации против пневмококковой инфекции определяли с помощью линейного регрессионного анализа с определением коэффициента детерминации R^2, коэффициента регрессии, стандартной ошибки. Наличие связи между исследуемыми показателями определяли с помощью коэффициента линейной корреляции *r*. Корреляцию считали слабой при *r* в пределах 0,1–0,29, средней — при 0,3–0,69, сильной — при 0,7–1,0. Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения. Статистические различия

Таблица. Затраты на вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции при разных стратегиях иммунизации детского населения (результаты экономического расчета и оценки)

Table. Expenses on preventive vaccination against pneumococcal infection at different immunization strategies for children (results of economic calculation and estimation)

Стратегия вакцинации	Массовая вакцинация	Селективная иммунизация
Прививаемый контингент	Дети до 2 лет	Дети от 2 до 5 лет из групп высокого риска
Используемые вакцины	ПКВ13	ПКВ7, ПКВ13, ППВ23
Количество израсходованных доз	96 414	3471 (ПКВ7), 8386 (ПКВ13), 11 857 (Пневмо23)
Цена 1 дозы (с НДС, руб.)	1199,0	1563,7 (ПКВ7, ПКВ13), 1770,0 (ППВ23)
Затраты на ЛИБП (млн руб.)	115,6	40,54
Затраты МО на проведение 1 прививки (руб.)	450,00	250,00
Затраты МО на проведение профилактических прививок (млн руб.)	43,386	5,926
Затраты на оказание стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи	438,412	444,788
Общие медицинские затраты (млн руб.)	597,398	468,021
Вероятное число заболеваний без проведения вакцинопрофилактики (абс.)	22 152	16 497
Фактическое число заболеваний (абс.)	15 491	15 822
Предотвращенный ущерб на 1000 жителей (тыс. руб)	172,0308	15,8923
Экономический эффект на 1000 привитых (млн руб.)	4,8065	1,4504

Примечание. ПКВ7/13 — 7- и 13-валентные пневмококковые конъюгированные вакцины; ППВ23 — 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина; Пневмо23 — 23-валентная пневмококковая поливалентная полисахаридная вакцина; НДС — налог на добавленную стоимость; ЛИБП — лекарственные иммунобиологические препараты; МО — медицинские организации.

Note. PCV7/13 — 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPV23 — 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; Pneumo23 — 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; VAT — value-added tax; IMP — immunobiologicals (immunobiological medicinal products); MF — medical facilities.

между показателями оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок [27].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

В течение 16-летнего периода статистического наблюдения (2003–2018 гг.) заболеваемость пневмониями населения г. Перми (данные формы № 12) характеризовалась колебаниями значений от 341,6 (2011 г.) до 618,3 (2007 г.) на 100 тыс. населения. Размах колебаний между максимальными и минимальными показателями заболеваемости до вакцинации составил 1,6 раза, в период селективной иммунизации — 1,3 раза и был минимальным в период массовой вакцинации детей. Среднемноголетний показатель составил 462,9 на 100 тыс. населения (рис. 1).

За период наблюдения в течение 16 лет сохранялась цикличность заболеваемости пневмониями в 7–8 лет, в естественных условиях развития инфекции (до начала вакцинации), в периоды проведения селективной иммунизации и массовой вакцинации детей (рис. 2). За период наблюдения в развитии эпидемического процесса внебольничной пневмонии выявлено 2 полных цикла, включающих периоды эпидемического подъема и спада заболеваемости: первый цикл наблюдался с 2003 по 2009 г., второй цикл — с 2010 по 2018 г. Первый эпидемический цикл продолжался 7 лет и включал в себя отрицательную фазу (2003–2005 гг.) продолжительностью 3 года, среднемноголетний показатель составил 421,1 ± 2,8, и положительную фазу (с 2006 по 2009 г.) продолжительностью 4 года, среднемноголетний показатель составил 559,85 ± 2,4 на 100 тыс. населения. Второй цикл продолжался 8 лет и включал в себя отрицательную фазу (2010–2014 гг.) продолжительностью 5 лет, среднемноголетний показатель составил 453,8 ± 2,3, положительную фазу (2015–2017 гг.) продолжительностью 3 года, среднемноголетний показатель — 495,5 ± 5,2.

Существенной статистической разницы между средними многолетними показателями положительных фаз обоих циклов — 559,8 и 495,5 на 100 тыс. населения — не выявлено.

За период наблюдения в течение 15 лет (2004–2018 гг.) анализ многолетней динамики заболеваемости пневмониями детей первого года жизни в г. Перми, по данным регистрируемой заболеваемости территориального органа федеральной службы государственной статистики (форма № 14), выявил неравномерность распределения уровня госпитализированных по годам с колебаниями от 1226,2 в 2010 г. до 2712,0 в 2004 г. на 100 тыс. детей соответствующего возраста. При этом наблюдалась средневыраженная тенденция к снижению со среднегодовым темпом 1,7 %. Среднемноголетний показатель составил 1906,6 ± 2,3 на 100 тыс. госпитализированных детей (рис. 3).

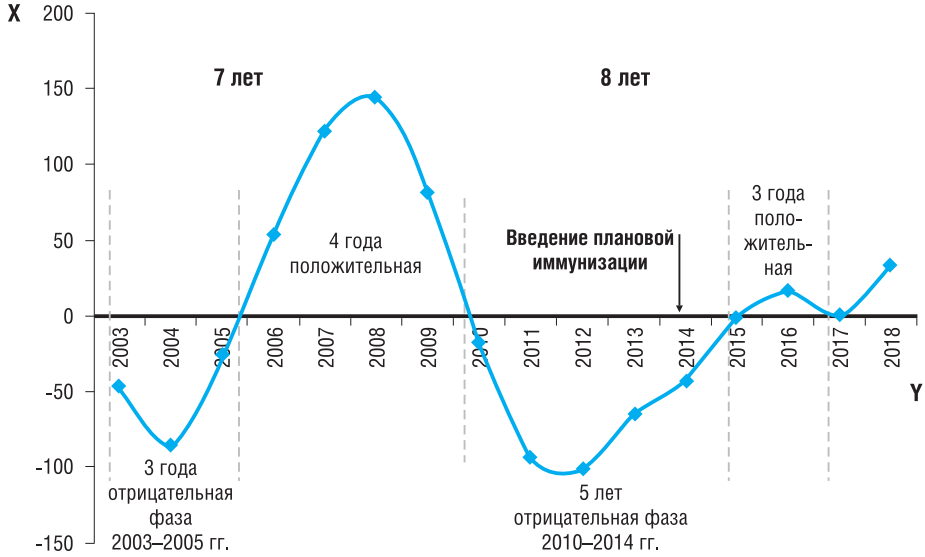
Сравнительный анализ количества заболевших внебольничными пневмониями в каждом цикле эпидемического процесса не выявил достоверных различий. Так, в первом цикле (2003–2009 гг.) переболело пневмо-

Рис. 1. Динамика заболеваемости пневмониями населения г. Перми в период с 2003 по 2018 г.

Fig. 1. Pneumonias morbidity dynamics in Perm in 2003–2018

Рис. 2. Циклические колебания в многолетней динамике заболеваемости пневмониями (до начала вакцинации, в период селективной иммунизации и период массовой вакцинации) среди населения г. Перми в 2003–2018 гг.

Fig. 2. Cyclical changes in long-term pneumonias morbidity dynamics (before vaccination, during selective immunization and during mass immunization) in population of Perm in 2003–2018



Примечание. Ось X — отклонение кривой фактической заболеваемости от многолетней прямолинейной тенденции, Y — годы.

Note. X axis — curve deviation of actual morbidity from long-term straight-line trend, Y axis — years.

Рис. 3. Динамика заболеваемости пневмониями детей первого года жизни в г. Перми в 2004–2018 гг.

Fig. 3. Pneumonias morbidity dynamics among infants in Perm in 2004–2018

ниями 17 334 ребенка в возрасте до 5 лет, а родилось в этот период 126 029 детей (13,7 ± 0,15 % от числа родившихся детей). Во втором цикле (2010–2018 гг.) в эпидемический процесс было вовлечено 15 911 детей до 18 лет, тогда как родилось 119 496 (13,3 ± 0,14 % от числа родившихся детей).

Следовательно, при сохранении цикличности заболеваемости пневмониями на протяжении 16 лет в каждый эпидемический цикл заболевало равное количество восприимчивых детей до 5 лет, доля которых составила 13,0 % от числа родившихся.

Сравнительная оценка многолетней динамики заболеваемости пневмониями среди детей до 1 года (2004–2018 гг.) характеризовалась большим числом циклов (3 против 2 у населения в целом), меньшей их продолжительностью (4–5 лет против 7–8 лет среди совокупного населения), более выраженной амплитудой колебаний в довакцинальный период (уровень заболеваемости в 3,4 раза был выше по сравнению с показателем заболеваемости среди населения в целом), что связано с накоплением определенного массива восприимчивых лиц (рис. 4).

За период наблюдения в развитии эпидемического процесса внебольничной пневмонии выявлено 3 полных цикла, включающих периоды эпидемического подъема и спада заболеваемости: первый цикл наблюдался с 2005 по 2008 г., второй цикл — с 2009 по 2013 г., третий — с 2014 по 2016 г. Первый эпидемический цикл продолжался 4 года и включал в себя отрицательную фазу (2005–2006 гг.) продолжительностью 2 года, среднемноголетний показатель составил 1996,8 ± 2,8, и положительную фазу (с 2007 по 2008 г.) продолжительностью 2 года, среднемноголетний показатель составил 2154,0 ± 2,4 на 100 тыс. населения. Второй цикл продолжался 5 лет и включал в себя отрицательную фазу (2009–2011 гг.) продолжительностью 3 года, среднемноголетний показатель составил 1555,6 ± 2,3, положительную фазу (2012–2013 гг.) продолжительностью 2 года, среднемноголетний показатель — 2041,1 ± 5,2. Третий цикл продолжался 3 года и включал в себя отрицательную фазу (2014 г.) продолжительностью 1 год, показатель заболеваемости составил 1434,9, положительную фазу (2015–2016 гг.) продолжительностью 2 года, среднемноголетний показатель — 1792,4 ± 5,2.

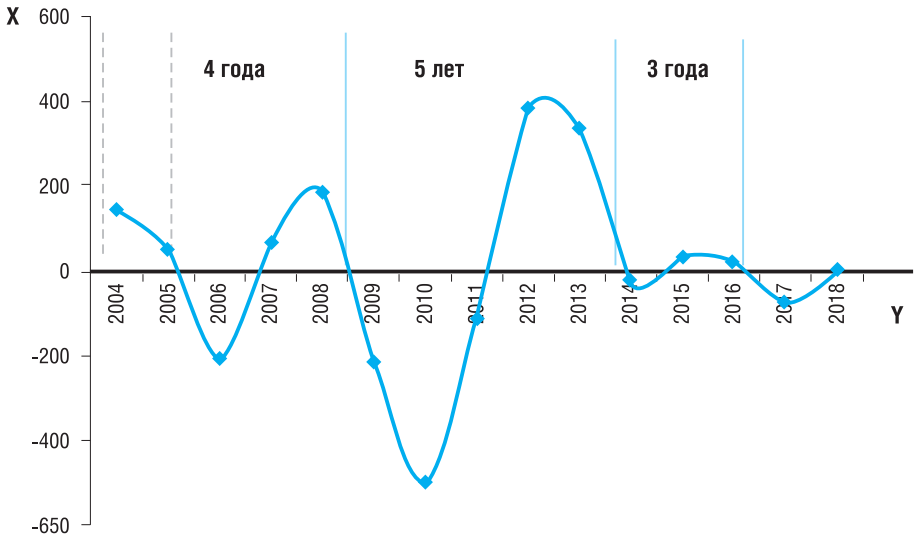
На фоне проведения массовой вакцинации детей первого года жизни в развитии эпидемического процесса внебольничной пневмонии уменьшилась продолжительность циклов с 5 до 3 лет, среднемноголетние показатели в положительных фазах оставались достаточно высокими — 2041,1 и 1792,4 на 100 тыс. госпитализированных соответственно.

Анализ многолетней динамики смертности от пневмоний детей первого года жизни в г. Перми в период с 2003 по 2018 г. в рассматриваемые нами периоды — до начала вакцинации (2003–2010 гг.), в периоды селективной (2011–2014 гг.) и массовой вакцинации (2015–2018 гг.) — характеризовался выраженной тенденцией к снижению со среднегодовым темпом убыли 7,44 %; $p < 0{,}001$. Уровень смертности от пневмоний детей первого года жизни на изучаемой территории, по среднемноголетним данным, снизился в 5 раз — с 35,2 в довакцинальный период (2003–2010 гг.) до 6,8 в период массовой вакцинации (2015–2018 гг.) на 100 тыс. детей. В период селективной иммунизации (2011–2014 гг.) уровень смертности среди детей до года аналогично снизился в 2 раза: среднемноголетний показатель в 2011–2014 гг. составил 17,9 против 35,2 на 100 тыс. детей в 2003–2010 гг. при нивелировании смертности от пневмоний на третий год проведения массовой вакцинации детей раннего возраста в 2017 г. (в Российской Федерации аналогичный показатель на 100 тыс. населения в 2017 г. составил 0,39). При этом уровень смертности от пневмоний среди детей до 14 лет оставался неизменным в наблюдаемых периодах.

Сравнительная оценка внутригодовой динамики заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей в возрасте 3–6, 7–14 лет и среди детей до 14 лет в периоды селективной иммунизации и массовой вакцинации детей выявили абсолютную идентичность кривых колебаний помесячной заболеваемости. Оценка среднемноголетних показателей помесячной динамики заболеваемости внебольничной пневмони-

Рис. 4. Циклические колебания в многолетней динамике количества госпитализированных детей первого года жизни с пневмониями в г. Перми в 2004–2018 гг. (X — отклонение кривой фактической заболеваемости от многолетней прямолинейной тенденции, Y — годы)

Fig. 4. Cyclical changes in long-term dynamics of the number of hospitalized infants with pneumonias in Perm in 2004-2018 (X — curve deviation of actual morbidity from long-term straight-line trend, Y — years)



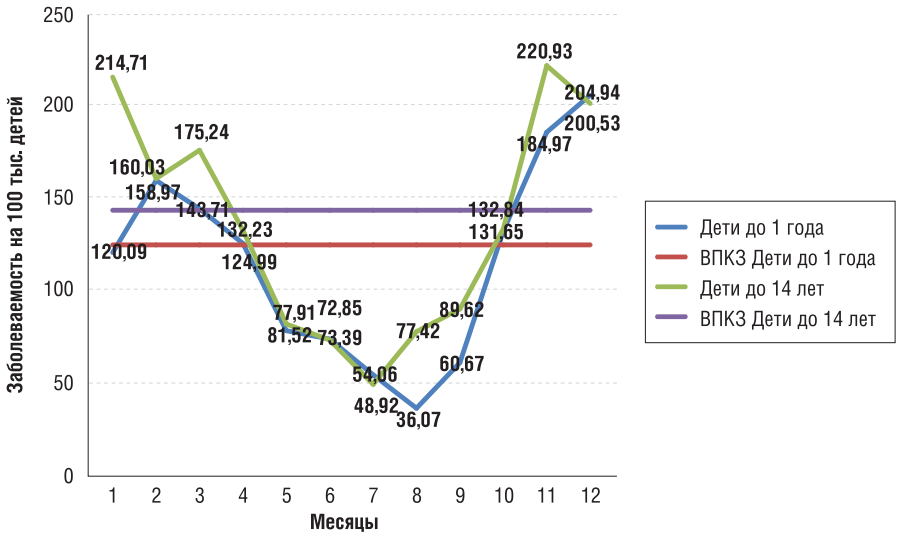
ей среди детей первого года жизни в период массовой вакцинации (2015–2018 гг.) позволила заключить, что сезонный подъем начинался на месяц позже — в ноябре (220,9 ± 3,0 на 100 тыс. детей) и заканчивался в марте. Заболеваемость внебольничной пневмонией в этом возрасте в феврале-марте месяце (160,00 ± 2,9 и 175,20 ± 2,9 на 100 тыс. детей) при верхнем пределе круглогодичной заболеваемости (142,9 ± 3,0 на 100 тыс. детей) коррелировала с таковой гриппа и ОРИ в возникший эпидемический подъем (r = 0,890; p = 0,001). Продолжительность сезонного подъема заболеваемости детей до года составила 5 мес (ноябрь-март) против 7 (октябрь-апрель) среди детей до 14 лет. При меньшей продолжительности сезонного подъема интенсивность его у детей первого года жизни была более выраженной. Индекс сезонности у детей первого года жизни составил 5 против 7 у детей до 14 лет, коэффициент сезонности — 50,5 ± 0,5 против 74,8 ± 0,6 % соответственно (p < 0,05) (рис. 5).

Первый опыт использования ПКВ7 в рамках реализации селективной иммунизации против пневмококковой инфекции детей в условиях *проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения* установил, что среди привитых здоровых детей *уровень заболеваемости* внебольничными пневмониями после иммунизации снизился в 2,6 раза — с 104,0 до 40,0 на 1000 (p = 0,032). Среди непривитых здоровых лиц уровень заболеваемости внебольничными пневмониями возрос в 2 раза — с 16,0 до 32,0 на 1000 не привитых (p > 0,05). Среди непривитых наблюдалось увеличение уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями на 30 %, показатель составил 3152,0 против 2448,0 на 1000 непривитой группы детей (p = 0,006). Индекс эпидемиологической эффективности составил 7,55. Коэффициент антибактериальной нагрузки среди здоровых привитых детей в течение года после иммунизации снизился в 1,2 раза, составив 0,07 против 0,056 на 1 ребенка (p > 0,05), в то время как среди непривитых здоровых лиц коэффициент увеличился на 75,0 % — с 0,04 до 0,07 на 1 ребенка (p = 0,005). Среди привитых длительно и часто болеющих детей после иммунизации уровень заболеваемости внебольничными пневмониями снизился в 4,0 раза — с 267,0 до 66,7 на 1000 (p = 0,03). Среди непривитых детей этой группы риска уровень заболеваемости внебольничной пневмонией возрос в 2 раза — с 40,0 до 80,0 на 1000 непривитых (p > 0,05). Среди непривитых уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями не изменился и составил 4880,0 против 5600,0 на 1000 непривитой группы детей (p > 0,05). Индекс профилактической эффективности составил 46,0. Индекс антибактериальной нагрузки среди привитых длительно и часто болеющих детей исходно составил 0,11 на 1 ребенка, через год в условиях *проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения* показатель снизился в 2,6 раза — с 0,11 до 0,04 на 1 ребенка (p = 0,006). Среди непривитых детей этой группы анализируемый показатель не изменился и составил 0,09 и 0,12 соответственно [28].

Изучение профилактической эффективности применения ПКВ13 у детей раннего возраста в проведенном эпидемиологическом аналитическом исследовании «случай-контроль» в период массовой вакцинации детей первого года жизни (2015–2017 гг.) по данным электронных медицинских карт в системе региональной информационно-аналитической медицинской системы «ПроМед» (РИАМС «ПроМед») выявило наибольшее профилактическое влияние плановой массовой вакцинации на заболеваемость внебольничной пневмонией среди привитых детей в возрасте 1 года 11 мес 29 дней, получивших полный курс профилактических прививок на первом и втором году жизни (схема «2 + 1») — 2 вакцинации и 1 ревакцинацию. Так, уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в группе непривитых детей составил 15 233,7 ± 2,5 на 100 тыс. против 1 619,9 ± 0,78 в группе привитых детей (p < 0,05), отношение шансов (ОШ) и его доверительного интервала (ДИ) составило 9,40 (95 % ДИ 8,46–10,44). В группе двукратно привитых детей, получивших полный курс вакцинации на первом году жизни, заболеваемость была минимальной и соста-

Рис. 5. Среднемноголетняя внутригодовая динамика заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей до 1 года и до 14 лет в г. Перми в период проведения массовой вакцинации (2015–2018 гг.) (показатели на 100 тыс. соответствующего возраста)

Fig. 5. Long-term annual dynamics of community-acquired pneumonias morbidity among infants and children under 14 years of age in Perm during the period of mass immunization implementation (2015-2018) (per 100,000 age-appropriate)



Примечание. ВПКЗ — верхний предел круглогодичной заболеваемости.

Note. VPKZ (ULAM) — upper limit of annual morbidity.

вила 152,33 ± 2,5 против 410,0 ± 0,12 в группе непривитых детей ($p < 0,05$), ОШ и его ДИ — 12,60 [95 % ДИ 11,17–14,20]. Минимальным уровень заболеваемости был среди своевременно вакцинированных детей до 6 мес, показатель составил 75,0 ± 0,06 на 100 тыс. соответственно. Уровень заболеваемости среди несвоевременно вакцинированных детей старше 6 мес составил 335,0 ± 0,10, ОШ и его ДИ было в 4,4 раза выше по сравнению с привитыми своевременно до 6 мес и составило 200,94 (95 % ДИ 127,93–315,60) против 45,45 (95 % ДИ 36,56–56,50).

На фоне проведения массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции детей раннего возраста снизилась заболеваемость внебольничными пневмониями стрептококковой этиологии среди привитых детей до 5 лет (в объеме привитости 102 353,6 на 100 тыс.), что подтверждено результатами корреляционного и регрессионного анализа. Коэффициент корреляции между уровнем заболеваемости стрептококковыми пневмониями и привитостью детей до 5 лет на 100 тыс. составил 0,97 ($p < 0,05$). Коэффициент регрессии составил 36,30 при $p < 0,001$, т.е. при увеличении привитости детей до 5 лет против пневмококковой инфекции на 1 %, уровень заболеваемости уменьшался ежегодно на 36,30 на 100 тыс. соответственно. Коэффициент детерминации R^2=91,0 % при значимости F=0,01 и вероятности 95,0 %.

Дополнительные результаты исследования

Серотиповой состав пневмококков

Оценка распространенности *S. pneumoniae* среди детей до 5 лет 11 мес 29 дней с ОРИ позволила выявить на изучаемой территории циркуляцию более 20 серотипов/групп пневмококка: на долю серотипов 1, 2, 4, 7F, 8, 9N, 18C, 15C, 15A/15F приходилось по 1,1 %, на серотипы 3 и 35F/47F — по 2,2 %, на 6A, 11A, 15B и 23A — по 3,3 %, на серотип 6B — 7,7 %, на серотипы 9V и 14 — по 8,8 %, на серотип 19A — 9,9 %, на серогруппу 19F — 13,2 %, на серотип 23F — 17,6 %, *невакцинальные штаммы* циркулировали в 7,7 % случаев и удельный вес *нетипируемых штаммов* составил 6,6 %. Наиболее часто циркулировали среди детей следующие 7 серотипов пневмококка: 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, на долю которых приходилось 69,3 ± 2,1 % (рис. 6). Перекрытие вакцинальными штаммами для ПКВ10 составило 60,5 %, для ПКВ13 — 75,9 %, для ППВ 23 — 82,5 % у детей с острой респираторной инфекцией до 5 лет. Проведенная сравнительная оценка уровня выделенного *S. pneumoniae* в назофарингеальном секрете среди привитых и непривитых заболевших детей с ОРИ в 2014–2018 гг. установила среди привитых лиц в 2,2 раза меньший уровень выделенного пневмококка: удельный вес среди привитых заболевших лиц составил 10,9 % (n = 256) в период реализации массовой вакцинации, среди непривитых детей доля выявленного пневмококка — 23,5 % (n = 268) в период селективной иммунизации (x^2 = 14,41, $p < 0,001$).

Этиологическая структура внебольничной пневмонии

На фоне проведения массовой вакцинопрофилактики произошел существенный сдвиг в возрастной структуре заболеваемости внебольничной пневмонией в сторону детей от 2 до 3 лет среди госпитализированных лиц (53,4 ± 2,3 против 42,2 ± 2,4 на 10 тыс. пролеченных соответственно). При этиологической расшифровке заболевших в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в период массовой вакцинации в микробном пейзаже выделялись следующие микроорганизмы: доля вирусов гриппа и других респираторных инфекций составила 36,1 ± 3,6 %, *Mycoplasma pneumoniae* — 28,0 ± 3,4 %, *Chlamidia pneumoniae* — 17,4 ± 2,8 %, *S. pneumoniae* — 9,3 ± 2,2 %, *Staphilococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* — по 3,5 ± 1,4 %, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeroginosa* — по 1,1 ± 0,79 % при этиологическом подтверждении 172 заболевших из 281 обследованного (61,2 ± 3,7 %). При этом выявлены отличия в этиологической структуре заболевших детей в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (массовой и селективной) по таким представителям, как *S. pneumoniae* (9,3 ± 2,2 против 43,0 ± 2,4 %, p = 0,003), *M. pneumoniae* (28,0 ± 3,4 против 7,7 ± 1,8 %, p = 0,042).

Экономическая эффективность вакцинации

Проведенный анализ прямых медицинских затрат выявил, что затраты на пневмококковые вакцины, затраты медицинских организаций на введение профилактических прививок, на оказание стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с пневмонией, лечение нежелательных реакций, связанных с вакцинацией (4,4 %), составили при массовой вакцинации 597,398 млн руб. против 468,021 млн руб.

Рис. 6. Серотиповой состав штаммов пневмококка, выделенных у детей первых 5 лет жизни с острыми респираторными инфекциями

Fig. 6. Pneumococcal serotypes revealed in children under 5 years of age with acute respiratory infections

при селективной иммунизации детей в возрасте 2–5 лет групп повышенного риска (см. табл.). Затраты, связанные с нежелательными явлениями после вакцинации (482 человека, или 4,4 % вакцинированных детей), рассчитаны исходя из стоимости первичного посещения врача участкового (290,00 руб.), повторного посещения врача участкового (221,00 руб.), взятия крови для исследования общего анализа крови (50,00 руб.), общего анализа крови (ОАК; 209,00 руб.), общего анализа мочи (ОАМ; 209,00 руб.), стоимости вызова бригады неотложной помощи на дому (720,85 руб.). Затраты на оказание специализированной медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационаре: госпитализация заболевших пневмонией осуществлялась в 70 % случаев, стоимость вызова бригады скорой медицинской помощи составила 2787,84 руб., стоимость случая госпитализации при пневмонии — 36 341,22 руб. Стоимость оказания медицинской помощи при пневмонии в амбулаторно-поликлинических условиях: первичное посещение врача участкового — 290,00 руб., повторное посещение врача участкового (2 раза) — 221,00 руб., вызов бригады неотложной медицинской помощи — 720,85 руб., взятие крови для исследования общего анализа — 50,00 руб., стоимость ОАК — 209,00 руб., ОАМ — 209,00 руб., рентгенологическое исследование легких — 144,00 руб., бактериологическое исследование мокроты — 104,00 руб., с определением чувствительности выделенного микроорганизма к антибиотикам — 104,00 руб.

Предотвращенный ущерб на 1000 жителей с учетом только прямых медицинских затрат на фоне проведения массовой вакцинации был в 10,8 раза выше и составил 172,0308 тыс. руб. против 15,8923 тыс. руб. при селективной иммунизации. Экономическая эффективность с учетом прямых медицинских затрат реализации массовой вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ13 в перерасчете на 1000 привитых была в 3,3 раза выше по сравнению с селективной вакцинацией и составила 4,8065 млн руб. против 1,4504 млн руб.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Как демонстрируют настоящее и ранее проведенные исследования [14–16, 29], важнейшие показатели эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции определяют основные подходы к оценке результативности вакцинации против пневмококковой инфекции, а также систематизированные научные данные мирового опыта применения пневмококковых конъюгированных вакцин. Именно поэтому представляется наиболее важным оценить влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность от внебольничных пневмоний среди детей в возрасте до 5 лет.

Данное исследование выполнено на региональном уровне с оценкой влияния проводимой вакцинопрофилактики на заболеваемость и смертность от внебольничных пневмоний с оценкой экономической эффективности (с расчетом прямых общих медицинских затрат). Перед внедрением вакцинации против пневмококковой инфекции в национальный календарь профилактических прививок России в 2014 г. прогнозировались сложности в оценке истинной эффективности в течение первых 5 лет проводимой вакцинопрофилактики. Первыми результатами успеха от применения прививки против пневмококка стала наметившаяся уже в 2014 г. тенденция снижения младенческой смертности от пневмонии с достоверно значимым ее снижением, продолжавшимся в 2016 г. и составившим 41 % в целом в течение последних 2 лет [29]. Проводимая массовая вакцинация детей первого года жизни против пневмококковой инфекции снизила уровень заболеваемости внебольничной пневмонией среди привитых детей первых 2 лет жизни и обеспечила отсутствие множественных очагов пневмококковой инфекции в детских организованных коллективах, а также обусловила снижение уровня госпитализации детей до года на 5,2 % по сравнению с периодом начала вакцинации и отсутствие смертности от пневмоний на третьем году выбранной стратегии иммунизации.

По данным анализа ведущих патогенов пневмонии на территориях различных регионов Российской Федерации, на долю пневмококка приходится до 80 % случаев заболевания среди детей до 5 лет. Кроме того, в 88 % случаев пневмококк являлся возбудителем наиболее тяжелых форм пневмоний, осложненных эмпиемой плевры [29]. Изучение серотипового пейзажа выделенных пневмококков у заболевших детей с ОРИ в возрасте до 5 лет установило преимущественную циркуляцию 7 серотипов пневмококка (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) среди детей до 5 лет. При этом выявлены отличия в этиологической структуре заболевших внебольничной пневмонией детей в возрасте до 5 лет в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. Преимущества массовой вакцинации детей выразились в ее экономической эффективности: предотвращенный ущерб на 1000 жителей с учетом только прямых медицинских затрат был в 10,8 раза выше по сравнению с селективной иммунизацией. Экономическая эффективность массовой вакцинации против пневмококковой инфекции была в 3,3 раза выше на 1000 привитых по сравнению с селективной вакцинацией.

Ограничения исследования

Проведенный ретроспективный анализ заболеваемости внебольничными пневмониями в различных периодах вакцинопрофилактики — селективной и массовой — установил сохранение многолетней цикличности в заболеваемости внебольничной пневмонией среди населения в целом и среди детей первого года жизни. Внутригодовая цикличность заболеваемости внебольничными пневмониями среди детей до 14 лет не изменилась, а среди прививаемой группы — детей первого года жизни — произошли сезонные изменения при сохранении внутригодовой цикличности. При оценке возрастной структуры заболеваемости выявлен феномен «повзросления» со сдвигом заболеваемости на возраст 2–3 лет. Однако, при оценке экономической эффективности вакцинации в проведенном исследовании не учтены непрямые затраты (уход за больными, оплата листов нетрудоспособности, потеря валового внутреннего продукта).

Интерпретация основного результата исследования

Проводимая селективная иммунизация против пневмококковой инфекции детей в возрасте 2–5 лет групп риска обусловила наибольшую профилактическую эффективность среди привитых длительно и часто болеющих детей (индекс эпидемиологической эффективности был в 6 раз выше и составил 46,0 против 7,55 среди здоровых привитых), и существенно снизила уровень антибактериальной нагрузки среди привитых — с 0,11 до

0,04 на 1 ребенка по сравнению с непривитыми — с 0,07 до 0,056 на 1 ребенка [28].

В четырехлетнем горизонте наблюдения реализации массовой вакцинации детей раннего возраста на отдельной территории сохранялась циркуляция вакцинных штаммов пневмококка (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) на фоне сокращения в 4,6 раза доли *S. pneumoniae* (с 43,0 ± 2,4 до 9,3 ± 2,2 %) и в 5,1 раза *H. influenzae* (с 9,2 ± 1,8 до 1,1 ± 0,79 %) и увеличения в 3,5 раза удельного веса *M. pneumoniae* (с 7,7 ± 1,8 до 28,0 ± 3,4 %) в этиологической структуре широко распространенной пневмотропной инфекции — внебольничной пневмонии.

Проведение массовой вакцинации детей первого года жизни против пневмококковой инфекции с охватом профилактическими прививками 95,0 % обусловило ряд изменений в проявлениях эпидемического процесса внебольничной пневмонии:

- наметилась тенденция в многолетней динамике заболеваемости к снижению со среднегодовым темпом убыли 1,7 %;
- сезонный подъем среди детей до года начинался на месяц позже — в ноябре (220,9 ± 3,0 на 100 тыс. детей), и регистрируемая заболеваемость в феврале-марте (320,1 ± 3,0 и 237,6 ± 2,9 на 100 тыс. детей) коррелировала с таковой гриппа и ОРИ (r = 0,890; p = 0,001) при наличии достоверных различий в показателях индекса и коэффициента сезонности при сравнении значений среди детей до года — 5 против 7 у детей до 14 лет, коэффициент сезонности — 50,5 ± 0,5 и 74,8 ± 0,9 % соответственно ($p < 0,05$);
- снизился уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в группе привитых детей (1619,9 ± 0,78 на 100 тыс. против 15 233,7 ± 2,5 в группе непривитых детей, ОШ и его ДИ составило 9,40 (95 % ДИ 8,46–10,44) при минимальном уровне заболеваемости среди привитых детей до 6 мес 75,0 ± 0,06 на 100 тыс., среди неорганизованных детей 3–6 лет — на 5,0 % (с 1686,3 до 1652,4 на 100 тыс. детей данного возраста) и школьников в возрасте 7–14 лет на 14,0 % (с 605,7 до 559,5 на 100 тыс. детей);
- множественных очагов внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии в детских организованных коллективах не регистрировалось; имели место только заносы инфекции без эпидемиологического распространения (пораженность в них сократилась в 4,1 раза и составила 3,1 на 1000 детей со средней продолжительностью 1,5 нед) при преимущественной циркуляции 7 серотипов пневмококка (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) среди детей до 5 лет.

На фоне проведения массовой вакцинации снизилась заболеваемость внебольничными пневмониями стрептококковой этиологии среди детей до 5 лет (r = 0,97; коэффициент регрессии 36,30 при $p < 0,001$; R^2 = 91,0 % при значимости F = 0,01 и вероятности 95,0 %), при этом перекрытие вакцинальными штаммами составило 60,5 % для ПКВ 10, 75,9 % — для ПКВ 13,82,5 % — для ППВ23.

Экономическая эффективность массовой иммунизации младенцев против пневмококковой инфекции только прямых медицинских затрат, с учетом затрат на вакцинацию в перерасчете на 1000 привитых была в 3,3 раза выше, составив 4,8065 млн руб. против 1,4504 млн руб. при селективной иммунизации детей групп высокого риска.

Полученные данные доказывают эпидемиологическую эффективность ПКВ13 в отношении внебольничных пневмоний как в крупных городах с населением более 1 млн человек, так и в менее крупных промышленных центрах, без уточнения этиологии заболевания (что согласуется с данными С. Харит и А. Сомовой), и наибольшую эффективность пневмококковой иммунизации у детей, привитых в декретированные сроки национального календаря профилактических прививок [29, 30].

Реализация выбранной стратегии в национальной программе иммунизации против пневмококковой инфекции — массовая вакцинация детей первого года жизни — диктует необходимость постоянного контроля своевременного начала иммунизации, точности соблюдения схемы вакцинации и идеального обеспечения охвата профилактическими прививками детей (98 %) в декретированные сроки.

Получены новые знания об эпидемических проявлениях заболеваемости (интенсивность, сезонность, возрастная структура, очаговость) и смертности от пневмоний у детей в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в зависимости от стратегии и тактики иммунизации — в естественных условиях (до начала вакцинации), селективной и массовой вакцинации, которые расширяют теоретические знания об эпидемиологических особенностях пневмоний у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Массовая вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции детей первого года жизни первых 4 лет временного горизонта оказала существенное влияние на уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в группе привитых детей в возрасте до 2 лет и способствовала снижению уровня смертности в 5,0 раз до ее полного отсутствия на третий год реализации данной стратегии. При реализации селективной иммунизации аналогичного влияния на основные проявления эпидемического процесса внебольничной пневмонии не отмечено. Выявленное достоверное снижение выделяемого пневмококка из носоглотки среди привитых заболевших детей до 5 лет с респираторной инфекцией в период реализации массовой вакцинации и многообразие серотипового пейзажа *S. pneumoniae* диктуют необходимость включения эпидемиологического мониторинга за распространением пневмококковых серотипов в систему эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями для оценки эффективности вакцинопрофилактики, главным образом в целях выбора вакцины с максимально широкой генерацией пневмококка. Экономически целесообразной оказалась стратегия массовой вакцинации детей первого года жизни. Определен объем привитости против пневмококковой инфекции (102 353,6 на 100 тыс.), упреждающий развитие заболеваемости и смертности от пневмоний среди детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена и публикуется при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Pfizer Innovations LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В.В. Семериков — получение гонораров за научное консультирование и чтение лекций от компании «Пфайзер Инновации».

Остальные авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Vadislav V. Semerikov — receives fees for lecturing and scientific counseling from Pfizer Innovations.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

ORCID
В.В. Семериков
https://orcid.org/0000-0002-5346-8104
Е.С. Зубова
https://orcid.org/0000-0002-9755-8929
Л.В. Софронова
https://orcid.org/0000-0001-5524-8191

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2013. — №2. — С. 81–113. [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of community acquired pneumonia in adults (physician''s manual). *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;(2):81–113. (In Russ).]

2. Российское респираторное общество; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. *Внебольничные пневмонии*. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Медицина, 2018. [Russian Respiratory Society; Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. *Community-acquired pneumonia*. Clinical guidelines. Ed by AG Chuchalin. Moscow: Meditsina; 2018. (In Russ).]

3. Демина Ю.В. Научно-методические основы эпидемиологического надзора и профилактики внебольничных пневмоний в Российской Федерации: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2014. — 48 с. [Demina YuV. Nauchno-metodicheskiye osnovy epidemiologicheskogo nadzora i profilaktiki vnebol'nichnykh pnevmoniy v Rossiyskoy Federatsii. [dissertation abstract] Moscow; 2014. 48 p. (In Russ).] Доступно по: https://search.rsl.ru/ru/record/01005553863. Ссылка активна на 14.03.2019.

4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., и др. Роль Streptococcus pneumoniae в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационарные отделения лечебных учреждений г. Москвы в 2011–2012 годах. *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №5. — С. 6–12. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Mayanskiy NA, et al. Role of Streptococcus pneumoniae in the structure of bacterial infections in the children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):6–12. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i5.816.

5. Брико Н.И. Бремя пневмококковых инфекций и направления совершенствования эпидемиологического надзора в России // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2013. — №6. — С. 4–9. [Briko NI. The burden of pneumococcal infections and the directions of improving epidemiological surveillance in Russia. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;(6):4–9. (In Russ).]

6. Харит С.М. Пневмококковая инфекция у детей: возможности профилактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т.8. — №5. — С. 62–69. [Kharit SM. Pneumococcal infection in children: opportunities of prophylaxis. *Current Pediatrics*. 2009;8(5):62–69. (In Russ).]

7. WHO. *Immunization, Vaccines and Biologicals* [last updated: 2019 July 15]. Available from: www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html.

8. Лобзин, Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М., и др. Серотипы Streptococcus pneumoniae, вызывающие нозологические формы пневмококковых инфекций // *Журнал инфектологии*. — 2013. — Т.10. — №5. — С. 6–12. [Lobzin YuV, Sidorenko SV, Kharit SM, et al. Streptococcus pneumoniae serotypes, causing nosological forms of pneumococcal infections. *Journal Infectology*. 2013;10(5):6–12. (In Russ).]

9. Мартынова Г.П., Богвилене Я.А., Кутищева И.А., и др. Пневмококковая инфекция у детей // *Медицинский алфавит*. — 2013. — Т.1. — №5. — С. 12–16. [Martynova GP, Bogvilene YaA, Kutishcheva IA, et al. Pnevmokokkovaya infekciya u detej. *Medicinskij alfavit*. 2013;1(5):12–16. (In Russ).]

10. Гучев И.А. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций нижних дыхательных путей у взрослых без иммуносупрессии // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2016. — Т.61. — №7–8. — С. 48–57. [Guchev IA. Vaccinal prevention of lower respiratory tract Pneumococcal disease in adults without immunosuppression. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2016;61(7–8):48–57. (In Russ).]

11. Методические рекомендации 3.3.1.0027-11 «*Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызванной Streptococcus pneumoniae*» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 20 июля 2011 г.) [Methodical recommendation 3.3.1.0027-11 "*Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika infekcii, vyzvannoj Streptococcus rneumoniae*" (utv. Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, dated 2011 July 20). (In Russ).] Доступно по: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4093228/. Ссылка активна на 14.03.2019.

12. Федеральный закон от 21 декабря 2013 № 368-ФЗ «*О внесении изменения в статью 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»*. [Federal law № 368-FZ "*O vnesenii izmeneniya v stat'yu 9 Federal'nogo zakona "Ob immunoprofilaktike infekcionnyh boleznej*", dated 2013 December 21. (In Russ).] Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_155997/. Ссылка активна на 14.03.2019.

13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 № 125н «*Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям*». [Order of the Ministry of health of the Russian Federation № 125n "*Nacional'nyj kalendar' planovyh profilakticheskih privivok Rossijskoj Federacii, kalendar' profilakticheskih privivok po epidemiologicheskim pokazaniyam*", dated 2014 March 21. (In Russ).] Доступно по: https://base.garant.ru/70647158/. Ссылка активна на 14.03.2019.

14. Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №4. — С. 8–15. [Briko NI, Lobzin YuV, Baranov AA, et al. Evaluation of the effectiveness of vaccination: the main approaches and controversial issues. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11(4):8–15. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i4.1057.

15. Брико Н.И., Цапкова Н.Н., Сухова В.А., и др. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т.16. — №5. — С. 16–21. [Briko NI, Tsapkova NN, Sukhova VA, et al. Epidemiological assessment of the first results of the national program of immunization of young children against pneumococcal infection in Russia. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2017;16(5):16–21. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-16-21.

16. Фельдблюм И.В., Бикмиева А.В., Захарова Ю.А., и др. Анализ комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т.17. — №5. — С. 111–116. [Feldblium IV, Bikmieva AV, Zakharova YA, at al. Analysis of the compliance of the vaccination schedule against pneumococcal infection in young children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5):111–116. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-111-116.

17. Рудакова А.В., Усков А.Н., Харит С.М., Сидоренко С.В. Фармакоэкономические аспекты пневмококковой инфекции детей в России // *Журнал инфектологии*. — 2011. — Т.3. — №4. — С. 78–83. [Rudakova AV, Uskov AN, Kharit SM, Sidorenko SV. Pharmacoeconomic aspects of vaccination against Pneumococcal Infection in Russia. *Zhurnal infektologii*. 2011;3(4):78–83. (In Russ).]

18. Семериков В.В., Зубова Е.С., Софронова Л.В. Эпидемиологическая и экономическая эффективность массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей в сравнении с селективной иммунизацией на примере внебольничной пневмонии // *Пермский медицинский журнал*. — 2019. — Т.36. — №4. — С. 63–74. [Semerikov VV, Zubova ES Sofronova LV. Epidemiological and economic efficiency of mass vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in children in comparison with selective immunization using pneumonia as an example. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2019;36(4):63–74. (In Russ).]
19. Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г. *Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий*. — Л.: Медицина, 1981. — 304 с. [Belyakov VD, Degtyarev AA, Ivannikov YuG. *The quality and effectiveness of anti-epidemic measures*. Leningrad: Medicine; 1981. 304 p. (In Russ).]
20. Палтышев И.П., Герасимов А.Н. *Методика определения сроков начала и окончания сезонных подъемов*. / Теоретические проблемы эпидемиологии и инфекционной иммунологии на современном этапе: Тез. докл. к конф. / Под общ. ред. В.И. Покровского. — Нальчик, 1986. — С. 52–55. [Paltyshev IP, Gerasimov AN. *Metodika opredeleniya srokov nachala i okonchaniya sezonnykh pod"yemov*. (Conference proceedings) Teoreticheskiye problemy epidemiologii i infektsionnoy immunologii na sovremennom etape: Tez. dokl. k konf. Ed by VI Pokrovskiy. Nalchik; 1986. P. 52–55. (In Russ).]
21. Герасимов А.Н. *Медицинская статистика*: учебное пособие. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 480 с. [Gerasimov AN. *Meditsinskaya statistika*: uchebnoye posobiye. Moscow: Medical Information Agency; 2007. 480 p. (In Russ).]
22. Методические рекомендации МР 4.2.0114-16 «*Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии*»; 20 октября 2016. [Methodical recommendation MR 4.2.0114-16 "*Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnoy pnevmonii pnevmokokkovoy etiologii*", dated 2016 October 20. (In Russ).] Доступно по: https://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID = 7243. Ссылка активна на 14.03.2019.
23. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: методические указания. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. — 39 с. [*Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnykh pnevmoniy*: metodicheskiye ukazaniya. Moscow: Federal'nyy tsentr gigiyeny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2014. 39 p. (In Russ).]
24. Шаханина И.Л., Осипова Л.А. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2005. — №4. — С. 19–21. [Shakhanina IL, Osipova LA. Ekonomicheskie poteri ot infektsionnoi zabolevaemosti v Rossii: velichiny i tendentsii. *Epidemiology and infectious diseases*. 2005;(4):19–21. (In Russ).]
25. Методические указания МУ 3.3.1878-04 «*Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики*» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 4 марта 2004 г.). [Methodical instructions MU 3.3.1878-04 "*Immunoprofilaktika infektsionnykh zabolevanii. Ekonomicheskaya effektivnost' vaktsinoprofilaktiki*" (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF G.G. Onishchenko, dated 2004 March 4. (In Russ).] Доступно по: http://docs.cntd.ru/document/1200038588. Ссылка активна на 14.03.2019.
26. Постановление Правительства Пермского края от 20.12.2017 № 1048-п «*Об утверждении Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов*». Приложение 6. [Resolution of the Government of Perm Krai № 1048-p "*Ob utverzhdenii Territorial'noy programmy gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na 2018 god i na planovyy period 2019 i 2020 godov*", dated 2017 December 20. Prilozheniye 6. (In Russ).] Доступно по: http://kpob.parmakrai.ru/uploads/doc/ter2018-19.pdf. Ссылка активна на 14.03.2019.
27. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. *Прикладная медицинская статистика*: учебное пособие. 2-е изд. — СПб.: Издательство «Фолиант», 2006. — 432 с. [Zaitsev VM, Liflyandskii VG, Marinkin VI. *Prikladnaya meditsinskaya statistika*: uchebnoe posobie. 2nd. Sankt Peterburg: Izdatel'stvo "Foliant"; 2006. 432 p. (In Russ).]
28. Зубова Е.С., Семериков В.В., Софронова Л.В. Опыт применения пневмококковой конъюгированной вакцины у детей раннего возраста в Пермском крае // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2013. — №4. — С. 31–35. [Zubova ES, Semerikov VV, Sofronova LV. Experience in the use of pneumococcal conjugate vaccine in young children in the Perm region. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;(4):31–35. (In Russ).]
29. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнева Е.А., и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т.15. — №1. — С. 58–74. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, et al. Theoretical background and real results: a data review on vaccine prevention of pneumococcal infection in the world. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(1):58–74. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i1.1844.
30. Сомова А.В., Романенко В.В., Голубкова А.А. Эпидемиология S. pneumoniae-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т.17. — №1. — С. 25–32. [Somova AV, Romanenko VV, Golubkova AA. Epidemiology of S. pneumoniae-associated pneumonias and the analysis of effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in children under the age of six. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(1):25–32. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-25-32.
31. Харит С.М., Фридман И.В., Павлюкова А.Н., и др. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №5. — С. 443–447. [Kharit SM, Fridman IV, Pavlyukova AN, et al. Clinical efficacy of pneumococcal conjugate 13-valent vaccine in young children. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(5):443–447. (In Russ).] doi: 10/15690/pf.v13i5.1639.