

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

А.Л. Перова, А.В. Рудакова, С.М. Харит

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Efficacy of conjugate vaccines in pneumococcal infection prevention

A.L. Perova, A.V. Rudakova, S.M. Kharit

Science Research Institute of Children Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Проблема пневмококковых инфекций актуальна для многих стран мира в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. Вакцинация 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной детей до 2 лет доступна в России с 2009 г., 13-валентной — с 2012 г.

Цель работы — оценка клинико-эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции по данным катамнеза при применении 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины.

Проведено наблюдение за заболеваемостью пневмониями и отитами 50 детей, привитых против пневмококковой инфекции. Показатель плотности инцидентности пневмоний в группе привитых составил 9,7 на 1000 человеко-лет (95% ДИ; 9,1–10,3), в группе сравнения — 92,6 на 1000 человеко-лет (95% ДИ; 91,3–93,9). Индекс эффективности вакцинации в отношении пневмоний любой этиологии — 9,5, коэффициент эффективности — 89,5%. Показатель плотности инцидентности отитов у привитых был в 1,8 раза меньше — 155,3 на 1000 человеко-лет (95% ДИ; 150,9–155,7), в группе сравнения — 263,9 на 1000 человеко-лет (95% ДИ; 261,7–266,1). Индекс и коэффициент эффективности вакцинации в отношении острых средних отитов составили 1,8 и 44,3%.

Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции эффективна в отношении как внебольничных пневмоний, так и острых средних отитов любой этиологии.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, острый средний отит, внебольничная пневмония, конъюгированные пневмококковые вакцины, дети.

Введение

Заболевания пневмококковой этиологии — актуальная проблема практического здравоохранения всех стран мира, в том числе и России. Наиболее распространенными клиническими формами пневмококковой инфекции являются острый средний отит и внебольничная пневмония. Считается, что отит переносит 83% детей первых трех лет жизни, а пневмонию эксперты

Abstract

The problem of pneumococcal infection is actual for many countries of the world in connection with high incidence and mortality. Vaccination by the 7-valent conjugated pneumococcal vaccine of children till 2 years is available in Russia since 2009, 13-valent — since 2012.

Objectives — an assessment of clinical and epidemiological efficacy in pneumococcal infection prevention infection by catamnesis after 7-valent conjugated pneumococcal vaccine application.

Observation over incidence of pneumonia and otitis of 50 children imparted against a pneumococcal infection is made. The indicator of density of incidence of pneumonia in group of the imparted made 9,7 on 1000 (95% of CI; 9,1–10,3) in group of comparison — 92,6 on 1000 (95% of CI; 91,3–93,9). Index of efficacy of vaccination concerning pneumonia of any etiology — 9,5, effectiveness ratio — 89,5%. The indicator of density of incidence of otitis at the imparted was 1,8 times less — 155,3 on 1000 (95% of CI; 150,9–155,7) in group of comparison — 263,9 on 1000 (95% of CI; 261,7–266,1). The index and vaccination effectiveness ratio concerning acute otitis media made 1,8 and 44,3%.

Thus, vaccination against pneumococcal infection is effective as concerning community acquired pneumonia, and acute otitis media of any etiology.

Key words: pneumococcal infection, acute otitis media, community acquired pneumonia, conjugated pneumococcal vaccine, children.

ВОЗ называют «убийцей номер один» у детей до пяти лет [1–2].

Вакцинация против пневмококковой инфекции признана ВОЗ лучшей стратегией снижения заболеваемости и смертности от пневмококковых заболеваний у детей. В настоящее время в мире используются 23-валентная полисахаридная (23-ППВ), 10- и 13-валентные конъюгированные пневмококковые вакцины. Первая конъюгированная

вакцина была 7-валентной, применялась в мире с 2000 г., в России — с 2009 по 2012 г. С 2012 г. она была заменена во всем мире на ПКВ13. В состав вакцин входят наиболее распространенные штаммы, вызывающие инвазивные пневмококковые инфекции и/или относящиеся к антибиотикорезистентным. ППВ не эффективна у детей до 2 лет, поскольку полисахариды являются Т-лимфоцит независимыми антигенами, не вызывают иммунологической памяти и, следовательно, ответа на бустерную дозу [3]. Полисахаридная вакцина не влияет на назофарингеальное носительство пневмококка [4]. Конъюгированные пневмококковые вакцины являются Т-зависимыми и могут создавать иммунитет на слизистых оболочках, тем самым снижая носительство вакцинных штаммов [5]. Многочисленные клинические исследования доказали эффективность ПКВ, но она отличалась в разных странах [6]. В России исследования, посвященные эффективности ПКВ, в особенности у детей групп риска, немногочисленны. Оценке клинической и эффективности внедрения массовой вакцинации ПКВ было посвящено данное исследование.

Цель исследования — изучить клинико-эпидемиологическую эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции по данным катанеза при применении ПКВ7.

Материалы и методы

Для оценки клинической эффективности вакцинации в 2009–2012 гг. проводился анализ заболеваемости острым средним отитом (ОСО) и внебольничной пневмонией (ВП) 50 детей специализированного психоневрологического дома ребенка № 13 г. Санкт-Петербурга, привитых ПКВ7, в сравнении с группой 100 не привитых против пневмококковой инфекции детей, проживающих в тех же условиях. Наблюдение за заболеваемостью детей осуществлялось в течение 1–4 лет. Анализировались данные о числе эпизодов острых средних отитов и внебольничных пневмоний как наиболее распространенных в детской популяции форм пневмококковой инфекции. Показатель заболеваемости человек — время (показатель плотности инцидентности, PtR) рассчитывался по формуле $PtR = N/ЧЧЛ \cdot 1000$ (%), где N — число новых случаев болезни за период наблюдения в группе, ЧЧЛ — число человеко-лет наблюдения. Для оценки профилактической эффективности вакцинации использовался коэффициент эффективности (E) и индекс эффективности (K), которые рассчитывались по формулам: $K = b/a$ и $E = 100 \cdot (b-a)/b$ (%), где b — заболеваемость среди невакцинированных, a — заболеваемость среди вакцинированных.

Результаты и обсуждение

Для определения профилактической эффективности вакцины оценивалась заболеваемость отитами и пневмониями в группе привитых (n = 50) и в группе сравнения (n = 100). Состояние здоровья детей обеих групп было сопоставимым.

По данным анамнеза детей выделены следующие группы по состоянию здоровья:

В группе привитых: здоровые — 24% (12/50), с фоновой патологией — 76%, в том числе: с аллергическими заболеваниями (атопический дерматит) — 16% (8/50), неврологическими (резидуально-органическое поражение центральной нервной системы, гидроцефалия, детский церебральный паралич, симптоматическая эпилепсия, перинатальная энцефалопатия) — 10% (5/50), ЛОР-патологией (хронический аденоидит, хронический тонзиллит) — 4% (2/50), соматическими заболеваниями (гипотрофия) — 4% (2/50), бронхолегочной дисплазией — 2% (1/50), сочетанной патологией (ВУИ, поражение ЦНС, аллергические проявления, частые заболевания) — 40% (20/50).

В группе сравнения: здоровые — 25% (25/100), с фоновой патологией — 75% (что не отличается от группы привитых), в том числе: аллергопатология (атопический дерматит) — 9% (9/100), неврологическая патология (резидуально-органическое поражение центральной нервной системы, гидроцефалия, в том числе с установкой шунта, детский церебральный паралич, симптоматическая эпилепсия, перинатальная энцефалопатия) — 16% (n = 16/100), хроническая патология ЛОР-органов (хронический аденоидит, хронический тонзиллит) — 2% (n = 2/100), соматическая патология (гипотрофия, рахит) — 7% (n = 7/100), пульмонологическая патология (бронхолегочная дисплазия, бронхиальная астма) — 2% (n = 2/100), кардиологическая патология (врожденные пороки сердца) — 2% (2/100), сочетанная патология — 37% (n = 37/100).

Выделены следующие факторы риска, предрасполагающие к развитию инвазивных пневмококковых заболеваний:

У группы привитых: скученность — 100% (50/50), возраст менее 2 лет — 74% (37/50), хроническая бронхолегочная патология: бронхиальная астма — 2% (1/50), бронхолегочная дисплазия — 6% (3/50), рецидивирующие обструктивные бронхиты — 14% (7/50), хронический бронхит — 2% (1/50), врожденные пороки сердца — 18% (9/50) (в том числе оперированные — 1), неврологическая патология: детский церебральный паралич — 6% (3/50), гидроцефалия — 2% (1/50), резидуальное поражение ЦНС — 10% (5/50), органическое поражение головного мозга — 10% (5/50), генетические синдромы (синдром Дауна, Аперта, «кошачьего кри-

ка») – 28% (14/50), недоношенность – 6% (3/50), сочетанная патология – 40% (20/50) (рис. 1).

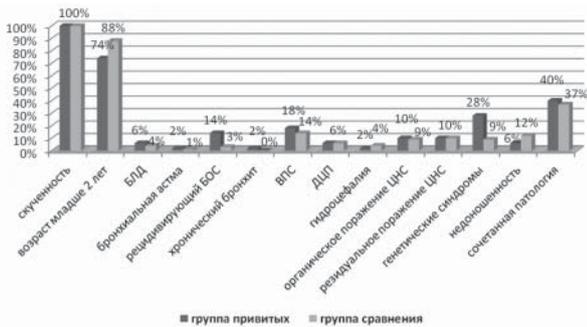


Рис. 1. Факторы риска развития пневмококковой инфекции у привитых и детей группы сравнения

У детей группы сравнения: скученность – 100% (100/100), возраст менее 2 лет (к моменту включения в исследование) – 88% (88/100), хроническая бронхолегочная патология: бронхиальная астма – 1% (1/100), бронхолегочная дисплазия – 4% (4/100), рецидивирующие обструктивные бронхиты – 3% (3/100), врожденные пороки сердца – 14% (14/100) (в том числе оперированные – 6), неврологическая патология: детский церебральный паралич – 6% (6/100), гидроцефалия – 4% (4/100) (в том числе с установкой шунта – 3), резидуальное поражение ЦНС – 10% (10/100), органическое поражение головного мозга – 9% (9/100), генетические синдромы (синдром Дауна, Тернера, делеция части III хромосомы, фенилкетонурия) – 9% (9/100), недоношенность – 12% (12/100), сочетанная патология – 37% (37/100) (см. рис. 1).

Различий между группами по возрасту, сопутствующей заболеваемости и факторам риска развития пневмококковой инфекции не выявлено. На протяжении всего периода наблюдения все участники исследования пребывали в одинаковых социально-бытовых условиях одного и того же закрытого организованного детского коллектива.

При анализе заболеваемости вакцинированных против пневмококковой инфекции детей указания на перенесенную пневмонию в анамнезе до вакцинации были у 18% (9/50), отиты – у 24% (12/50). После прививки выявлен только 1 случай пневмонии неустановленной этиологии в первый год наблюдения у ребенка с бронхолегочной дисплазией и рецидивирующим обструктивным бронхитом. В группе сравнения в течение первого года наблюдения отмечался максимальный уровень заболеваемости – 11 случаев у 100 наблюдавшихся, далее отмечалось снижение на протяжении периода исследования с минимальным уровнем на 4-м году (рис. 2).

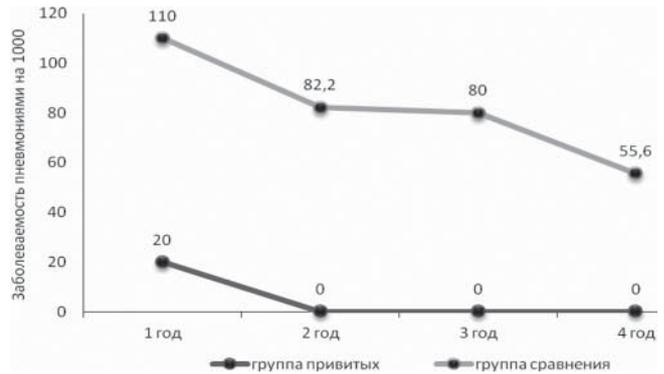


Рис. 2. Динамика заболеваемости пневмониями у привитых ПКВ7 и в группе сравнения

Для оценки эффективности профилактики пневмоний были рассчитаны показатели заболеваемости пневмониями на 1000 в зависимости от возраста в каждой группе. Оказалось, что в группе привитых детей этот показатель ниже во всех возрастных периодах. Максимальный уровень приходился на первый год жизни – 58,8 в основной группе и 140,8 на 1000 детей – в группе сравнения ($p > 0,05$). Коэффициент и индекс эффективности вакцинации в отношении ВП любой этиологии составили 58,2% и 2,4 соответственно для детей 1 года жизни. В последующие возрастные периоды в основной группе заболеваемость была равна 0, а в контрольной колебалась от 44,4 до 125 на 1000 детей (табл. 1).

Полученные результаты и расчеты свидетельствуют о высокой эффективности вакцинации по предупреждению пневмоний. При расчете показателя плотности инцидентности оказалось, что в группе привитых (1 пневмония на 103 человеко-лет наблюдения) заболеваемость пневмониями составила 9,7 на 1000 человеко-лет (95% ДИ; 9,1 – 10,3), в группе сравнения (20 пневмоний на 216 человеко-лет наблюдения) – 92,6 на 1000 человеко-лет (95% ДИ; 91,3 – 93,9). Индекс эффективности вакцинации составил 9,5, т.е. привитые болеют пневмониями во столько раз меньше, коэффициент эффективности вакцинации в отношении пневмоний любой этиологии – 89,5%.

При анализе заболеваемости отитами 50 привитых детей зарегистрировано 16 случаев заболевания у 14 детей (28%) за 4 года наблюдения. Во всех случаях диагностирована катаральная форма отита, осложнений не отмечалось, госпитализация не потребовалась ни одному ребенку, антибактериальную терапию получали 10 детей. У непривитых за весь период наблюдения зарегистрировано 57 случаев отита у 33 детей (33%), при этом в 14 случаях диагностирована гнойная форма.

Таблица 1

Заболееваемость внебольничными пневмониями в разные возрастные периоды у привитых ПКВ 7 и в группе сравнения

Возраст	Группа привитых, абс. число	Количество заболеваний в группе привитых		Группа сравнения, абс. число	Количество заболеваний в группе сравнения		К – индекс эффективности	Е – коэффициент эффективности
		Абс.	На 1000 детей		Абс.	На 1000 детей		
До 1 года	17	1	58,8±57,1	71	10	140,8±41,3	2,4	58,2%
1–2 года	30	0	0	70	6	85,7±33,5*	–	100%
2–3 года	27	0	0	45	2	44,4±30,7	–	100%
3–4 года	20	0	0	22	1	45,5±44,4	–	100%
4–5 лет	9	0	0	8	1	125±116,9	–	100%

* – p<0,05.

Рассчитанные показатели заболеваемости отитами колебались в группе привитых от 180 до 0, в группе сравнения – от 330 до 166,7 на 1000 детей. В обеих группах отмечалось снижение заболеваемости к 4-му году наблюдения, что связано с повзрослением детей, однако показатель заболеваемости отитами в течение всего периода наблюдения у непривитых был выше (рис. 3).

Значительно более низкие показатели заболеваемости отитами отмечались во все возрастные периоды в группе привитых, но различия не были статистически значимыми (табл. 2).

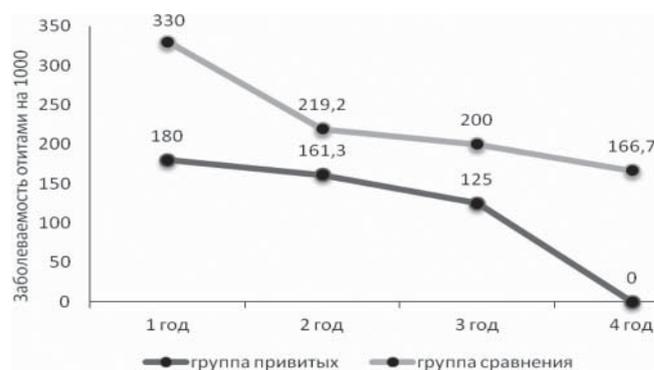


Рис. 3. Динамика заболеваемости отитами у привитых ПКВ7 и в группе сравнения

Таблица 2

Заболееваемость отитами в разные возрастные периоды у привитых ПКВ7 и в группе сравнения

Возрастная группа	Группа привитых, абс. число	Количество заболеваний в группе привитых		Группа сравнения, абс. число	Количество заболеваний в группе сравнения		К – индекс эффективности	Е – коэффициент эффективности
		Абс.	На 1000 детей		Абс.	На 1000 детей		
До 1 года	17	3	176,5±92,5	71	25	352,1±56,7	2	49,9%
1–2 года	30	4	133,3±62,1	70	11	157,1±43,5	1,2	15,1%
2–3 года	27	7	259,3±84,3	45	14	311,1±69,0	1,2	16,7%
3–4 года	20	2	100±67,1	22	7	318,2±99,3	3,2	68,6%
4–5 лет	9	0	0	8	0	0	–	–

Коэффициент эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции в отношении отитов любой этиологии колебался в пределах 16,7–68,6% в зависимости от возраста. Заболеваемость отитами, рассчитанная за весь период наблюдения с учетом человеко-лет (показатель инцидентности), в группе привитых была в 1,8 раза меньше и составила 155,3 на 1000 человеко-лет (95% ДИ; 150,9-155,7), в группе сравнения – 263,9 на 1000 человеко-лет (95% ДИ; 261,7-266,1). Индекс и коэффициент эффективности вакцинации в отношении ОСО – 1,8 и 44,3%. Таким образом, эффективность вакцинации была более выраженной

в отношении пневмоний по сравнению с отитами, что соответствует данным, полученным в разных странах мира [2].

Заключение

Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной снижает частоту внебольничных пневмоний и отитов любой этиологии по сравнению с группой не привитых детей в 9,5 и 1,8 раза соответственно. Эффективность вакцинации более выражена в отношении пневмоний, чем отитов.

Литература

1. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper—2012— recommendations // *Vaccine*. — 2012. — V. 30. — P. 4717—4718.
2. Zhou, F. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997—2004 / F. Zhou [et al.] // *Pediatrics*. — 2008. — V. 121 (2). — P. 253—260.
3. Grijalva, C.G. A second generation pneumococcal conjugate vaccine for prevention of pneumococcal diseases in children. *Curr. Opin / C.G. Grijalva, S.I. Pelton // Pediatr.* — 2011. — V. 23. — P. 98—104.
4. Rubin, L.G. Pneumococcal vaccine / L.G. Rubin // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2000. — V. 47. — P. 269—285.
5. Nukka A. Serum and salivary anti-antibodies in infants and children immunized with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine / A. Nukka [et al.] // *Pediatric Infectious Diseases Journal*. — 2001. — V. 20. — P. 25—33.
6. Hausdorff, W.P. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children / W.P. Hausdorff, G. Siber, P.R. Paradiso // *Lancet*. — 2001. — V. 357 (9260). — P. 950—951.

References

1. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper—2012— recommendations. *Vaccine*. 2012; 30: 4717—4718.
2. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):253-60.
3. Grijalva CG, Pelton SI. A second generation pneumococcal conjugate vaccine for prevention of pneumococcal diseases in children. *Curr. Opin. Pediatr*. 2011; 23:98—104.
4. Rubin LG. Pneumococcal vaccine. *Pediatr. Clin. North Am*. 2000; 47:269—285.
5. Nukka A, Ahman H, Yaich M, Eskola J, Kaythy H. Serum and salivary anti-antibodies in infants and children immunized with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2001; 20:25-33.
6. Hausdorff WP, Siber G., Paradiso P.R. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet*, 2001; 357(9260): 950-951.

Авторский коллектив

Перова Александра Леонидовна — аспирант отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России; e-mail: sash-ulya@mail.ru

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д. фарм.н., доцент; тел.: +7-921-908-73-49; e-mail: rudakova_a@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор; тел.: +7-905-213-53-23, e-mail: Kharit-s@mail.ru