

*На правах рукописи*



**Зубова  
Елена Сергеевна**

**ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ  
ПНЕВМОНИИ СРЕДИ ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ ПРИ РАЗНЫХ СТРАТЕГИЯХ  
ИММУНИЗАЦИИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ  
ВАКЦИНАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ  
ДИСПЛАЗИЕЙ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

**14.02.02** – эпидемиология

**14.01.08** – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### **Научные руководители:**

**Семериков Вадислав Васильевич** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры эпидемиологии и гигиены

**Софронова Людмила Васильевна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии

#### **Официальные оппоненты**

**Михеева Ирина Викторовна** - доктор медицинских наук, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, профессор, заведующая лабораторией иммунопрофилактики

**Рычкова Ольга Александровна** - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом на сайтах [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) и [www.vac.minobrнауки.gov.ru](http://www.vac.minobrнауки.gov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент



**Землянова  
Марина Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Внебольничные пневмонии являются одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) заболеваемость только инвазивными формами пневмококковой инфекции ежегодно варьирует от 10 до 23 случаев на 100 тысяч населения, причем смертность достигает 1,6 млн. человек в год, большая доля из них приходится на детей первых пяти лет жизни (ВОЗ, 2012). В мире регистрируют около 20 млн. случаев пневмококковых пневмоний ежегодно, течение которых отличается высоким риском развития сепсиса и бактериемии. Пневмококковые пневмонии являются причиной ежегодной госпитализации 17–44% детей и 13–34% взрослых.

В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируется более 500 тысяч случаев пневмоний, по некоторым оценкам их число может достигать 1,5 млн. (А.Г. Чучалин и соавт., 2016, 2018). В 2018 г. заболеваемость внебольничными пневмониями по официальным данным составила 491,67 на 100 тысяч населения при среднемноголетнем показателе заболеваемости (2011-2016 гг.) 358,98 на 100 тысяч населения. Доля детского населения в структуре общей заболеваемости составила 37,5% при сохраняющемся показателе смертности среди детей до 17 лет 0,30 случая на 100 тысяч. В структуре этиологически расшифрованных случаев внебольничных пневмоний бактериальной природы наиболее частым возбудителем (от 20 до 80%) является *Streptococcus pneumoniae* (С.М. Харит, 2009; А.А. Баранов и соавт., 2013; Н.И.Брико с соавт., 2013). При этом госпитальная летальность варьирует в пределах 1-44% (Ю.В. Лобзин и соавт., 2013; Г.П. Мартынова и соавт., 2013). В США на лечение внебольничных пневмоний ежегодно тратится 8,4-10 млрд. долларов (И.А. Гучев, 2016).

Впервые основы эпидемиологического надзора за пневмококковой пневмонией разработаны в нашей стране академиком РАМН, профессором Н.И. Брико в 2012 – 2013 гг. и усовершенствованы в последующем Ю.В. Деминой в 2014 г. Существующая система эпидемиологического надзора предусматривает мониторинг эпидемиологической ситуации по пневмококковой инфекции, разработку рекомендаций по профилактике на основе полученных данных о заболеваемости.

Учитывая значимое глобальное бремя пневмококковых инфекций в 2007 г. ВОЗ рекомендовала включить пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) в национальные программы иммунизации (Pneumococcal vaccines WHO position paper, 2012). В соответствии с этими рекомендациями, а также во исполнение рекомендаций МР 3.3.1.0027-11 «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека с июля 2011 г. в России реализовывалась селективная иммунизация детей групп высокого риска развития инвазивных форм пневмококковой инфекции – дети в возрасте до 5 лет, недоношенные дети, реконвалесценты острого среднего отита, менингита, длительно и часто болеющие дети и др.

С декабря 2014 года в соответствии с Федеральным законом № 368-ФЗ от 21 декабря 2013 г. «О внесении изменения в статью 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №125н от 21 марта 2014 г. «Национальный календарь плановых профилактических прививок Российской Федерации, календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям» введена массовая вакцинация детей против пневмококковой инфекции.

Первые результаты проводимой национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции были опубликованы в 2017-2018 гг. (Н.И. Брико и соавт., 2017; М.П. Костинов и соавт., 2017; Л.С. Намазова-Баранова и соавт. 2018; И.В.Фельдблюм и соавт., 2018). Накануне реализации программ иммунизации против пневмококковой инфекции отмечалось, что массовая вакцинация позволит сэкономить 39 млрд. руб. бюджетных средств (Н.И. Брико и соавт. 2017). 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 млрд. руб. (Н.И.Брико и соавт., 2017). В 10-летней перспективе при оценке прямых и непрямых затрат коэффициент «затраты/эффективность» составит при массовой вакцинации детей до года с использованием ПКВ 13 порядка 356,4 тыс. руб. на один дополнительный год сохраненной жизни (А.В. Рудакова и соавт., 2011).

Реализуемая в РФ массовая плановая рутинная иммунизация против пневмококковой инфекции младенцев и проводимая ранее селективная иммунизация детей групп высокого риска развития инвазивных форм пневмококковой инфекции требует сравнительной оценки эпидемиологической и экономической эффективности различных стратегий иммунопрофилактики. Реализация массовой стратегии вакцинации в национальной программе иммунизации против пневмококковой инфекции детей первого года жизни диктует необходимость обеспечения своевременности вакцинации и соблюдения комплаентности схемы иммунизации, что во многом определяет ее эффективность (С.М. Харит и соавт., 2016; И.В. Фельдблюм и соавт., 2018).

Согласно данным ВОЗ ежегодно около 15 млн. детей рождается раньше срока (Partnership for Maternal, Newborn & Child Health (Internet). Born too soon: the global action report on preterm birth. WHO, 2019). Благодаря появлению современных перинатальных технологий в лечении недоношенных детей произошло существенное увеличение их выживаемости. По данным различных авторов (К.В. Таточенко, 2012; М.П. Костинов и соавт., 2013) недоношенные дети, в первую очередь, маловесные дети составляют значительную долю не привитых или несвоевременно привитых детей. По сути, требует научного обоснования целесообразность иммунизации данной когорты лиц против пневмококковой инфекции, включая такую группу риска как дети с бронхолегочной дисплазией. Оценка профилактической эффективности применяемых пневмококковых вакцин среди детей раннего возраста требует углубленного изучения в целях совершенствования дальнейшей тактики иммунизации.

За последние годы опубликовано большое количество работ по эпидемиологическим и педиатрическим аспектам пневмококковой инфекции и значимости данной проблемы для национального здравоохранения (Р.С. Козлов и соавт., 2010; Ю.В. Лобзин и соавт., 2013; С.В.Ильина и соавт., 2013, В.В. Романенко и соавт., 2014; А.В. Сомова и соавт., 2018; Л.С.Намазова-Баранова и соавт., 2018; Н.И. Брико и соавт., 2018). Установлено, что от возраста зависит подверженность пневмококковому заболеванию, что обусловлено способностью организма к выработке специфических антител к определенному штамму пневмококка – серотиповая специфичность (В.К. Таточенко, 2016; Sh.N. Ladhani, 2018).

Многолетний опыт применения пневмококковых вакцин для детей продемонстрировал их безопасность в мире (Pneumococcal vaccines WHO position paper, 2012, 2019; J. Verhaegen et al., 2013; С.М. Domingues et al., 2014) и в Российской Федерации (Ю.В. Лобзин и соавт., 2013; М.П.Костинов и соавт., 2013, В.В. Романенко и соавт., 2014; Л.С. Намазова-Баранова с соавт., 2018; Н.И. Брико, 2018). Высокая эпидемиологическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции детей и взрослых, продемонстрированная в различных странах мира, позволяет рассматривать иммунизацию как одну из основных составляющих в стратегии снижения заболеваемости пневмоний на территории Российской Федерации (Е.У. Cho, 2012; Е.Т.Аfonso, 2013; М. Hartal, 2014; А.Л. Andrade, 2015, 2016; S. Mathura, 2017; С.М. Харит и соавт., 2016; И.В. Фельдблюм и соавт., 2018).

Особенно нуждаются в вакцинации против пневмококковой инфекции дети, родившиеся недоношенными, входящие в наиболее восприимчивую группу риска, в первую очередь, с экстремально низкой и очень низкой массой тела и с бронхолегочной дисплазией. При этом вакцинация этой особой группы риска против пневмококковой инфекции имеет первостепенное значение и является жизненно необходимой. Ряд исследований подтвердили этот факт

(С.В.Ильина и соавт., 2013; F. Martín-Torres et al., 2017). Ранее L. Jodar et al. в 2003 г. продемонстрировали высокую иммуногенную активность применения вакцины ПКВ 13 при иммунизации недоношенных детей в мире, а также в Российской Федерации – Л.С. Намазова-Баранова, К.А. Казакова, М.В. Федосеенко и соавт. в 2017 г. Однако в настоящее время в нашей стране данные проспективных исследований по оценке профилактической эффективности пневмококковых вакцин среди недоношенных детей отсутствуют. В целях упреждающего воздействия на эпидемический процесс внебольничной пневмонии важно использовать вакцинацию в приоритетной группе риска – детей, имеющих бронхолегочную патологию для обеспечения нормативного охвата профилактическими прививками.

Несмотря на 5-летний опыт осуществления плановой рутинной вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России, углубленной оценки ее эпидемиологической и экономической эффективности в отношении внебольничных пневмоний, как наиболее широко распространенной клинической нозологической формы пневмококковой инфекции, на разных этапах вакцинопрофилактики не проводилось, что определило постановку целей и задач настоящей работы.

**Цель исследования** – на основании углубленного изучения проявлений эпидемического процесса внебольничной пневмонии среди детей в возрасте до 5 лет оценить эффективность разных стратегий иммунизации – селективной и массовой. Обосновать целесообразность иммунизации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией против пневмококковой инфекции.

**Задачи исследования:**

1. Изучить проявления заболеваемости пневмониями детей в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2003-2018 гг.) в зависимости от стратегии и тактики иммунизации – до начала вакцинации (2003-2010 гг.), в период селективной иммунизации (2011-2014 гг.) и массовой вакцинации детей раннего возраста (2015-2018 гг.).

2. Установить влияние массовой вакцинопрофилактики на уровень смертности детей первого года жизни, возрастно-этиологическую структуру заболеваемости внебольничной пневмонией среди госпитализированных детей в сравнении с довакцинальным периодом.

3. Выявить серотипы *S. pneumoniae*, обуславливающие заболевания верхних и нижних дыхательных путей у детей до 5 лет, на фоне проведения массовой вакцинопрофилактики.

4. Определить распространенность бронхолегочной патологии среди недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, и влияние вакцинации против пневмококковой инфекции на состояние здоровья недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией.

5. Изучить профилактическую эффективность, безопасность, иммуногенную активность и побочные проявления после иммунизации ПКВ 13 недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

6. Провести оценку экономической эффективности двух реализованных стратегий – селективной иммунизации против пневмококковой инфекции детей групп риска в возрасте 2 – 5 лет и массовой вакцинации детей раннего возраста в рамках Национального календаря профилактических прививок.

**Научная новизна работы.** В результате проведенного исследования:

Получены новые данные об эпидемиологической и экономической эффективности различных стратегий иммунизации детей против пневмококковой инфекции, даны рекомендации по совершенствованию дальнейшей тактики иммунизации.

Научно обоснована безопасность вакцинации недоношенных детей против пневмококковой инфекции. Установлены высокая профилактическая эффективность и иммуногенная активность ПКВ 13 при вакцинации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, подтверждена безопасность их иммунизации. Выявлено отсутствие негативного влияния вакцинации на здоровье недоношенных детей.

Установлен необходимый объем вакцинации против пневмококковой инфекции, упреждающий развитие заболеваемости и смертности от пневмоний среди детей.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследований.**

Получены новые знания о проявлениях заболеваемости (интенсивность, динамика, возраст-этиологическая структура, очаговость) и смертности от пневмоний у детей в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции – до начала вакцинации, в периоды селективной и массовой иммунизации.

Массовая вакцинация детей первого года жизни против пневмококковой инфекции привела к снижению уровня заболеваемости внебольничной пневмонии среди детей в возрасте до 2 лет, отсутствию очагов внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии в детских организованных коллективах с неединичной заболеваемостью, снижению количества госпитализированных детей и обеспечила отсутствие смертности от пневмоний на третьем году реализации данной стратегии иммунизации.

Теоретически обоснована и доказана наиболее эффективная тактика вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции – плановая массовая вакцинация детей раннего возраста в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

Продемонстрирована высокая профилактическая эффективность и хороший профиль безопасности при использовании ПКВ 13 среди недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в условиях перинатального центра, что позволяет своевременно провести вакцинацию против пневмококковой инфекции в этой группе детей на третьем уровне оказания неонатологической медицинской помощи.

Определена перспективность теоретического и практического использования результатов диссертационного исследования по включению мониторинга за заболевшими острыми респираторными инфекциями и внебольничными пневмониями с изучением серотипового пейзажа в информационную подсистему эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией для оценки эффективности вакцинопрофилактики в целях выбора вакцины с максимально доступной валентностью.

**Методология и методы исследования.** Диссертационное исследование построено в соответствии с поставленной целью и с учетом результатов обзора научной литературы по теме диссертации. Для достижения цели разработана программа исследования, включающая последовательную реализацию поставленных задач. В рамках диссертационной работы использована совокупность эпидемиологического (описательно-оценочный, экспериментальный, экономический), клинического, лабораторного (бактериологический, иммунологический, молекулярно-биологический) и статистического методов исследования. Полученные данные проанализированы и изложены в главах собственных исследований. По результатам диссертационной работы дано заключение, выводы и сформулированы практические рекомендации.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Проводимая селективная иммунизация против пневмококковой инфекции детей в возрасте 2 – 5 лет группы риска (с охватом профилактическими прививками 95%) обеспечивает наибольшую эпидемиологическую эффективность среди привитых длительно и часто болеющих детей (индекс профилактической эффективности при применении ППВ 23 составил 58,3 и при использовании ПКВ 7 – 46,0), снижает в 3,0 и 2,6 раза уровень антибактериальной нагрузки – с 0,15 до 0,05 при применении ППВ 23 и с 0,11 до 0,4 на 1 ребенка при использовании ПКВ 7, но не оказывает влияния на основные проявления эпидемического процесса внебольничной пневмонии.

2. Вакцинация недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией против пневмококковой инфекции не оказывает негативного влияния на состояние их здоровья. Пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина характеризуется высокой профилактической эффективностью, высоким профилем безопасности и высокой иммуногенной активностью при иммунизации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

3. Наибольшей эпидемиологической и экономической эффективностью характеризуется стратегия массовой вакцинации. Массовая вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции детей первого года жизни (при объеме профилактических прививок 102 353,6 на 100 тысяч детей до 5 лет) оказывает влияние на основные проявления заболеваемости внебольничными пневмониями, обеспечивает снижение уровня заболеваемости среди детей в возрасте до 2 лет, приводит к отсутствию очагов пневмококковой инфекции с неединичной заболеваемостью в детских организованных коллективах, снижает количество госпитализированных детей и уровень смертности от пневмоний в 5,6 раза до полного отсутствия на третий год реализации массовой иммунизации.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов диссертационной работы и обоснованность выводов подтверждена репрезентативным объемом выборки, использованием современных методов исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных и соблюдением принципов доказательной медицины.

Основные положения диссертационной работы представлены, доложены и обсуждены на II-ой Национальной ассамблее по вопросам иммуно- и вакцинопрофилактики «Защищенное поколение» на специальной секции «Совершенствование Национального календаря профилактических прививок и расширение эпидемиологических показаний» в рамках XI Всероссийского Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», посвященный 90-летию со дня рождения академика В.А.Табolina (Москва, 2019), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, - междисциплинарный подход к профилактике» (Екатеринбург, 2019), на заседании Пермского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (2019, 2018), на краевой научно-практической конференции «Проблемы инфекционной патологии на современном этапе» (Пермь, 2019), на краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы вакцинации в рамках Европейской недели иммунизации» (Пермь, 2018, 2017), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Риск-ориентированные технологии в обеспечении эпидемиологической безопасности медицинской деятельности» (Пермь, 2017), на VIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2016), на научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки» (Пермь, 2016), на Российской научно-практической конференции с международным участием «IV Пичугинские чтения. Проблемы педиатрии, детской нефрологии и неврологии в XXI веке» (Пермь, 2012).

Работа апробирована на расширенном заседании кафедр педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, эпидемиологии и гигиены, госпитальной педиатрии, детских инфекционных болезней педиатрического факультета, пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии и сестринского дела в педиатрии, детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Протокол № 5 от 25 июня 2019 г.).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования использованы:

- при разработке Комплексного плана «Основных организационных, санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий по профилактике внебольничных пневмоний (ВП) на территории Пермского края на 2018-2019 гг.», утвержденного 20 марта 2018 года заместителем председателя Правительства Пермского края;

- при подготовке Постановления Главного государственного санитарного врача по Пермскому краю от 21 июня 2018 года № 19 «Об организации «догоняющей» иммунизации

против пневмококковой инфекции на территории Пермского края в 2018 году» (акт внедрения Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю от 11 июля 2019 г.);

- при подготовке методических рекомендаций «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей» (Пермь, 2014), которые внедрены в работу медицинских организаций Пермского края (акт внедрения Министерства здравоохранения Пермского края от 27 марта 2020г.);

- при организации эпидемиологического мониторинга распространения пневмококковых серотипов в России (Протокол международного многоцентрового проспективного исследования особенностей пневмококковой инфекции –Scientific Assessment of Pneumococcal Infection – International Epidemiology Networks) на базе педиатрического отделения детской клинической больницы Пермского края (акт внедрения ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» от 11 января 2018 г.);

- при внедрении в медицинскую деятельность передовой медицинской технологии - вакцинации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией против пневмококковой инфекции на третьем уровне оказания неонатологической медицинской помощи детям в условиях перинатального центра в рамках Национального календаря профилактических прививок.

Основные положения, изложенные в диссертации, внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами (акт внедрения от 18 марта 2020 г.), при проведении практических занятий с медицинскими сестрами на кафедре медико-профилактического дела АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения» (акт внедрения от 27 августа 2019 г.).

**Личный вклад автора.** Автором самостоятельно сформирована программа комплексных научных исследований по проблеме, определены цель и задачи работы, обоснован выбор методов исследования, проведен сбор, аналитически обработаны и обобщены первичные материалы, проведена статистическая обработка и описаны полученные результаты исследования, сформулированы основные положения и выводы. По результатам исследования совместно с научными руководителями подготовлены основные публикации и методические рекомендации по теме диссертации. Личный вклад автора составил 85%.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа содержит 161 страницу печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложение. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 25 таблицами. Библиографический указатель содержит 191 источник, в том числе 91 работа отечественных авторов и 100 – зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** представлена актуальность и степень разработанности темы исследования, определены цель и задачи работы, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, описана методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности, результаты апробации и внедрения, представлены личный вклад автора, перечень публикаций, структура и объем диссертации.

**В первой главе (обзор данных литературы)** проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы об основных проявлениях заболеваемости пневмококковой инфекции среди детей в мире и в Российской Федерации, ее медико-социальной и экономической значимости. Рассмотрена эффективность применения пневмококковых вакцин в мире среди недоношенных детей как особой группы риска пневмококковой инфекции.

**Вторая глава «Материалы и методы исследования»** посвящена детальному описанию использованных при выполнении работы материалов и методов. Диссертационная работа выполнена на кафедре педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПГМУ им.

академика Е.А. Вагнера Минздрава России – номер государственной регистрации №115030310057. Работа одобрена Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

При выполнении работы использовали эпидемиологический метод (описательно-оценочный, экспериментальный, экономический), клинический, лабораторный (бактериологический, иммунологический, молекулярно-биологический) и статистический методы исследования.

В период с июля 2011 по ноябрь 2014 гг. проведена селективная иммунизация в крупном промышленном центре Западного Урала – городе Перми за счет средств краевого бюджета против пневмококковой инфекции детей из групп высокого риска развития тяжелых (инвазивных) форм инфекции в возрасте 2–5 лет (часто и длительно болеющие дети).

Стратегия массовой вакцинации детей раннего возраста реализована в период с января 2015 по декабрь 2018 гг. 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 проведена 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 всего объема профилактических прививок, проведенных среди детей в рассматриваемых периодах селективной и массовой вакцинации.

*Многолетняя динамика заболеваемости* пневмониями населения г. Перми изучена 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. Оценка заболеваемости детей первого года жизни пневмониями проведена 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). Количественная оценка изменений показателей заболеваемости и смертности проведена путем расчета среднегодового темпа снижения (роста) значений показателя (в процентах) с помощью программы «Супертаблица» (В.Ю. Исаков, 1996). Анализ и оценка *внутригодовой динамики заболеваемости* выполнены в отдельных возрастно-социальных группах – дети раннего возраста, 3–6 лет, 7–14 лет, дети до 14 лет – с определением показателей месячной 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 (И.П. Палтышев, А.Н. Герасимов, 1986). 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 по данным численности возрастных и социальных групп населения Пермстата за 2003–2018 гг.

В период селективной иммунизации в исследовании приняли участие 305 детей, разделенных на 2 группы. В основную группу вошли дети, привитые вакциной ПКВ 7 (95 здоровых и 35 из группы часто и длительно болеющих детей) и ППВ 23 (45 детей - часто и длительно болеющих). В контрольную группу входили дети, непривитые против пневмококковой инфекции (100 здоровых и 35 детей из группы часто болеющих). Проведен анализ профилактической эффективности вакцинации путем сопоставления уровня заболеваемости

внебольничной пневмонией в основной и контрольной группах. 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 (E) по формуле:  $E = 100 \times (\beta - \alpha) / \beta$  (в процентах), где  $\alpha$  — заболеваемость среди привитых,  $\beta$  — заболеваемость среди непривитых. 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 отчетных форм № 5 «Сведения о профилактических прививках», № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» по официальным данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» (Пермь). Для рутинной плановой вакцинации детей применялась вакцина ПКВ 13, закупаемая за счет федеральных средств. Влияние вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции на развитие эпидемического процесса внебольничной пневмонии неустановленной этиологии в 2015–2017 гг. оценивали среди привитых ( $n=25062$ ) и непривитых детей ( $n=19575$ ) 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. Проанализированы медицинские карты (ф. № 003/у) 3388 стационарных больных (период госпитализации 2015–2017 гг.) с внебольничной пневмонией, подтвержденной рентгенологически, и 406 карт профилактических прививок (ф. № 063/у) привитых лиц (однократное введение ПКВ 13 у 303 детей, двукратное введение – у 103 –). При этом определены параметры изменения заболеваемости внебольничной пневмонией (на 100 тысяч детей, в процентах) среди детей в возрасте до 1 года с учетом охвата вакцинацией на 100 тысяч детей. Данные о вакцинации привитых детей против пневмококковой инфекции получены из электронных медицинских карт единой информационно-аналитической системы здравоохранения Пермского края (ЕИСЗ ПК «ПроМед»).

Изучен серотиповой состав пневмококков, выделенных у детей до 5 лет с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей на фоне проведения массовой вакцинопрофилактики. Проведена оценка этиологической структуры заболевших внебольничной пневмонией (J12-J18) среди госпитализированных детей этого же возраста в различных периодах: до начала массовой иммунизации и массовой плановой вакцинации. Анализ основных клинических проявлений внебольничной пневмонии проводился на основании комплексного обследования детей, включающего их клиническое динамическое обследование с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования при соблюдении стандартов оказания специализированной медицинской помощи при пневмониях средней и тяжелой степени тяжести.

В педиатрическом отделении ФБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» в 2014–2018 гг. в целях выявления *S. pneumoniae* проводили бактериологическое исследование назофарингеального секрета больных, госпитализированных с диагнозом острой респираторной инфекции (в т.ч. с клиническими диагнозами острого назофарингита, острого ринита, острого ларинготрахеита, острого бронхита, острого обструктивного бронхита). В исследование включены дети в возрасте от 0 до 5 лет 11 мес. 29 дней (по мере выявления заболеваний среди госпитализированных лиц), не получавшие или получавшие не более одной дозы антибактериального препарата на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи при наличии информированного добровольного согласия, подписанного законным представителем. Мазок помещали в транспортную среду eSwab (Coran, Италия) и доставляли в бактериологическую лабораторию (ФБУЗ ПК «Пермский клинический центр» ФМБА России) в течение 48 ч. Идентификацию пневмококков осуществляли на основании морфологических и культуральных свойств, а также с помощью теста с оптохином в соответствии с Методическими рекомендациями МР 4.2.0114-16 от 20 октября 2016 г. «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии». Типирование изолятов пневмококков проведено методом

полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с регламентом Методических указаний «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний», 2014 г. Амплификация проводилась с 40 парами праймеров, сгруппированных в 10 сетов (реакций-мультиплексов) для удобства проведения ПЦР. Применяемый метод позволил дифференцировать 22 серотипа (1, 2, 3, 4, 5, 8, 10А, 13, 14, 16F, 17F, 19А, 19F, 20, 21, 23А, 23В, 23F, 31, 34, 35В, 39F) и 17 серогрупп (6А/6В/6С, 7F/7А, 7С/(7В/40), 9L/9N, 9V/9А, 10F/(10С/33С), 11А/11D, 12F/ (12А/44/46), 15А/15F, 15В/15С, 18А/18В/18С/18F, 22А/22F, 24А/24В/24F, 33F/(33А/37), 35А/(35С/42), 35F/47F, 38F/25F). ПЦР-типирование осуществляли в лаборатории отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России (г. Санкт-Петербург).

Оценка экономической эффективности двух различных стратегий – селективной иммунизации и массовой вакцинации детей против пневмококковой инфекции проведена по методу снижения затрат (И.Л. Шаханина и соавт., 2005) и в соответствии с методическими указаниями МУ 3.3.1878-04 от 04 марта 2004 г. «Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики» с расчетом сравнительного экономического анализа прямых затрат на медицинские услуги согласно тарифам на оплату медицинской помощи, оказываемой в амбулаторно-поликлинических условиях и стационарных по законченному случаю лечения заболевания в рамках выполнения «Программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи жителям Пермского края на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 гг.». Прямые затраты включали стоимость применяемых вакцин против пневмококковой инфекции с учетом числа доз, затраты на медицинские манипуляции, связанные с вакцинацией, оказание медицинской помощи при возникновении побочных проявлений после иммунизации (общий уровень поствакцинальных реакций составил 4,4%) и затрат на оказание амбулаторно-поликлинической и стационарной медицинской помощи пациентам с внебольничной пневмонией (уровень госпитализаций составлял 70%).

Оценка профилактической эффективности, безопасности, побочных проявлений после вакцинации, иммуногенной активности вакцины ПКВ 13 проведена *в экспериментальных эпидемиологических исследованиях* при иммунизации недоношенных детей с БЛД в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения (2015–2017гг.) в краевом перинатальном центре. Методом случайной выборки (единица выборки — один ребенок) в клиническом наблюдении приняли участие 88 детей. В основную группу (n=29) вошли недоношенные дети с БЛД, привитые вакциной против пневмококковой инфекции (первая группа). Контрольную группу (n=29) составили непривитые недоношенные дети с БЛД (вторая группа), находящиеся на диспансерном наблюдении в перинатальном центре ГБУЗ ПК «ПККБ» с двухмесячного возраста. Группы наблюдения были равноценны по возрасту, половому признаку, срокам иммунизации и состоянию здоровья. Для оценки переносимости вакцинации недоношенными детьми с БЛД с двухмесячного возраста была сформирована вторая группа сравнения – привитые здоровые доношенные дети (n=30). По данным «История развития ребенка» ф. 112/у (n=58) проведено изучение перинатального анамнеза детей с БЛД с оценкой клинических факторов риска. Для иммунизации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией использована вакцина Превенар 13 с двухмесячного возраста по схеме «3 + 1». Критерии включения: гестационный возраст менее 32 нед. при рождении; отсутствие противопоказаний к введению ПКВ 13, содержащей 13 серотипов пневмококка — 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F, предусмотренных инструкцией по применению; наличие письменного информированного согласия родителей на профилактическую прививку.

Оценка рождаемости на территории Пермского края в 2015-2017 гг. проведена по официальным данным оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (форма № 32) с анализом первичной заболеваемости недоношенных детей, родившихся живыми с экстремально низкой массой тела – от 500 до 999 грамм (n=214) и детей с очень низкой массой тела – от 1000 до 1499 грамм (n=406) по данным годовых отчетных форм отделения катамнеза перинатального центра ГБУЗ ПК «ПККБ». Профилактическую эффективность вакцины ПКВ 13

оценивали по количеству случаев заболевания внебольничной пневмонией и отитами в группе привитых и непривитых лиц за 12 месяцев и через 3 года после вакцинации внебольничной пневмонией. Для характеристики профилактической эффективности рассчитывали индекс эффективности (ИЭ) по формуле:  $ИЭ = \frac{\text{Показатель заболеваемости на 1000 непривитых}}{\text{Показатель заболеваемости на 1000 привитых}}$ .

Обобщенные данные по материалам и объему исследований представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Материалы и объем исследования

Материалы	Объем исследований
Форма №12 государственного статистического наблюдения «Сведения о заболеваемости пневмониями» (г. Пермь)	2003-2018 годы
Форма №14 государственного статистического наблюдения «Сведения о заболеваемости пневмониями, госпитализированных в стационары» (г. Пермь)	2004-2018 годы
Форма № 2 государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (г. Пермь)	2003-2018 годы
Форма № С51 государственного статистического наблюдения «Сведения о смертности от пневмоний» (г. Пермь)	2003– 2017 годы
Форма № 5 государственного статистического наблюдения «Сведения о профилактических прививках» (г. Пермь)	2015-2017 годы (60 623 привитых детей)
Форма № 6 государственного статистического наблюдения «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (г. Пермь)	2015-2017 годы
Форма № 003/у «Медицинская карта стационарного больного»	2015–2017 годы (3388 пациентов с внебольничной пневмонией)
Форма № 32 государственного статистического наблюдения «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (Пермский край)	2015-2017 годы

*Побочные проявления после вакцинации* оценивали на основании результатов активного клинического наблюдения за привитыми в течение 28 дней после вакцинации. Учитывали как несерьезные (обычные) реакции, так и серьезные. К несерьезным относили общие реакции (повышение температуры, нарушение самочувствия, наличие головной и мышечной боли, изменение аппетита) и местные (боль, отек, покраснение в месте инъекции, не превышающее 8 см в диаметре) реакции. Степень выраженности общих реакций оценивали по уровню повышения температуры и выраженности интоксикации (кратковременное недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита). К серьезным реакциям относили поствакцинальные осложнения. Результаты наблюдения фиксировали в историях развития детей (ф.112/у) и сертификатах профилактических прививок ф. 157/у-93.

*Безопасность* вакцины ПКВ 13 оценивали в ходе динамического наблюдения за недоношенными детьми с БЛД, получивших (n=29) и не получивших (n=29) препарат до и после иммунизации (на 28-й день) по показателям лабораторных данных общего анализа мочи (реакция мочи, плотность, число лейкоцитов), общего анализа крови (уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы), уровня общего Ig E сыворотки крови, а также показателей

биохимического анализа сыворотки крови (общего билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего белка и креатинина), выполненных стандартными общеклиническими лабораторными методами.

*Иммуногенную активность* вакцины оценивали на основании определения в парных сыворотках крови (до и через 28 дней после вакцинации) общего уровня специфических антител – IgG к смеси полисахаридов *Streptococcus pneumoniae* (у.е. на 1 мл), входящих в состав вакцины методом иммуноферментного анализа на твердофазном носителе с расчетом средней геометрической титров специфических антител, *уровня сероконверсии* (процент лиц, у которых наблюдался прирост специфических антител после введения вакцины в 4 и более раза) и *фактора сероконверсии* (кратность прироста специфических антител после иммунизации). Защитным титром считался индивидуальный уровень антител к *S. pneumoniae* 0,2 у.е. на 1 мл и выше [М.П.Костинов и соавт., 2013]. Данные исследования проведены в лаборатории ФГБУ «НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (г. Москва).

Статистический анализ результатов проведен с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической ( $M$ ), стандартной ошибки ( $m$ ) и среднего стандартного отклонения ( $\delta$ ). Статистические различия между показателями оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок. Разность результатов считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Оценку влияния объема профилактических прививок детей до 5 лет в период массовой рутинной вакцинации против пневмококковой инфекции на заболеваемость пневмониями определяли с помощью проведения регрессионного анализа с определением нормированного размаха – коэффициента детерминации  $R^2$ , коэффициента регрессии, стандартной ошибки и значения достоверности ( $F$ ). Наличие связи между исследуемыми показателями определяли с помощью коэффициента линейной корреляции –  $r$ . Корреляцию считали слабой при  $r$  в пределах 0,1 – 0,29, средней – 0,3-0,69, сильной – 0,7-1,0 [В.М. Зайцев и соавт., 2006]. Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ «Анализ популяционной заболеваемости», «Прививки», АРМ 2000 «Персоналифицированный учет заболеваемости», а также пакета статистических программ – электронные таблицы Microsoft Excel для «Windows», Statistika 6.0.

**В третьей главе** приведены данные профилактической эффективности и уровень побочных проявлений после вакцинации среди детей двух групп высокого риска развития инвазивных форм пневмококковой инфекции – часто и длительно болеющих детей в возрасте от 2 до 5 лет и недоношенных младенцев с БЛД в рамках реализации селективной иммунизации (2011-2014 гг.). В течение 4 лет вакцинировано 11 857 детей часто и длительно болеющих, имеющие 7-8 эпизодов ОРИ в течение года. Охват иммунизацией составил 95% от общей численности этой группы (12500 детей из группы ДЧБ по данным Управления здравоохранения администрации города Перми на начало 2011 г.), объем профилактических прививок - 10 417 на 100 000 детей до 5 лет. Для вакцинации в 96,6 % случаев использовали 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ23), в 3,4 % — ПКВ 7 и ПКВ 13.

Среди привитых длительно и часто болеющих детей после иммунизации ППВ 23 показатель заболеваемости внебольничными пневмониями снизился в 3 раза: с 130,0 до 43,0 на 1000 ( $p=0,04$ ). При иммунизации ПКВ 7 уровень заболеваемости внебольничными пневмониями аналогично 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 в условиях роста заболеваемости возрос в 2 раза: с 40,0 до 80,0 на 1000 непривитых ( $p>0,05$ ). Показатель заболеваемости острыми респираторными инфекциями среди привитых ППВ 23 снизился на 44,1% и составил 4 000,0 на 1000 (3-4 эпизода ОРИ в течение года) против 7 167,0 (7-8 эпизодов ОРИ в год до проведения иммунизации). Уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями в группе привитых детей вакциной ПКВ 7 аналогично снизился на 42,6% и составил 3733,0 на 1000 (3-4 эпизода ОРИ в течение года) против 6 500,0 (7-8 эпизодов ОРИ в год до проведения вакцинации). В группе непривитых детей уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями не изменился и составил 4 880,0 против 5 600,0 на 1000 (4-5

эпизодов ОРИ против 5-6 эпизодов в год) ( $p > 0,05$ ). Индекс профилактической эффективности при применении ППВ 23 составил 58,3, среди привитых ПКВ 7 – 46,0. Индекс антибактериальной нагрузки среди привитых ПКВ 7 длительно и часто болеющих детей исходно составил 0,11 на 1 ребенка, через год показатель снизился в 2,6 раза: с 0,11 до 0,04 на 1 ребенка ( $p = 0,006$ ), в группе привитых ППВ 23 аналогично исходный уровень составлял 0,15 на 1 ребенка и снизился в 3 раза до 0,05 ( $p = 0,0003$ ). Среди непривитых детей этой группы анализируемый показатель не изменился и составил 0,09 и 0,12 соответственно ( $p > 0,05$ ).

В группе привитых здоровых детей уровень заболеваемости внебольничными пневмониями после вакцинации снизился в 2,6 раза: с 104,0 на 1000 до 40,0 соответственно ( $p = 0,032$ ). Среди непривитых здоровых лиц уровень заболеваемости внебольничными пневмониями возрос в 2 раза: с 16,0 до 32,0 на 1000 непривитых на фоне средневыраженной тенденции к росту со среднегодовым темпом 3,93% среди населения в целом. Показатель заболеваемости острыми респираторными инфекциями среди привитых здоровых детей снизился на 20,0% и составил 2 712,0 на 1000 против 3 368,0 до проведения вакцинации. В группе непривитых детей наблюдалось увеличение уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями на 30%, показатель составил 3 152,0 на 1000 против 2 448,0 соответственно ( $p = 0,006$ ). Индекс профилактической 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 в группе непривитых здоровых лиц коэффициент увеличился на 75,0% - с 0,04 до 0,07 на 1 ребенка ( $p = 0,005$ ).

Оценка уровня побочных проявлений после вакцинации в группе привитых длительно и часто болеющих детей вакциной ПКВ 7 установила, что суммарное число общих поствакцинальных реакций составило  $3,3 \pm 0,9\%$  и было сопоставимо с группой привитых здоровых детей –  $4,4 \pm 1,3\%$  ( $p > 0,05$ ). Возникшие поствакцинальные реакции характеризовались низким уровнем побочных проявлений – наблюдалось повышение температуры до  $37,4^\circ\text{C}$  в первые три дня после первой иммунизации продолжительностью 2 – 3 дня и температура нормализовалась без приема лекарственных средств. В группе привитых ППВ 23 отмечена одна местная реакция ( $3,4 \pm 0,8\%$ ) в виде гиперемии до 5 см. Ни в одной из групп наблюдения комбинированных реакций и поствакцинальных осложнений не зарегистрировано.

В период селективной иммунизации среди детей в возрасте 2 – 5 лет групп риска развития тяжелых (инвазивных) форм пневмококковой инфекции (2011-2014 гг.) уровень смертности в прививаемой возрастной группе оставался неизменным: среднемноголетний показатель в изучаемый период составил 4,24 против 4,59 на 100 000 детей в довакцинальный период (2003-2010 гг.).

Анализ рождаемости с оценкой первичной заболеваемости детей выявил, что количество детей, родившихся живыми в 2015–2017 гг. на изучаемой территории, колебалось от 31 372 до 37 972 младенцев. Доля недоношенных детей составляла  $6,0 \pm 0,3\%$ ; удельный вес детей с ЭНМТ и ОНМТ составлял  $6,7 \pm 2,0$  и  $34,1 \pm 1,7\%$  соответственно. В структуре первичной заболеваемости детей с экстремально низкой массой тела уровень БЛД был наибольшим ( $53,6 \pm 3,4\%$ ): среднемноголетний показатель составил  $767,0 \pm 13,2$  на 1000 при общем показателе первичной заболеваемости  $1429,3 \pm 40,9$ ; показатели заболеваемости ретинопатией ( $460,2 \pm 68,8$  на 1000), поражения ЦНС тяжелой степени ( $158,5 \pm 79,5$  на 1000), нейросенсорной тугоухости ( $32,2 \pm 19,8$  на 1000) были наименьшими. В структуре первичной заболеваемости детей с очень низкой массой тела уровень выявленной БЛД аналогично был наибольшим ( $41,1 \pm 2,4\%$ ): среднемноголетний показатель составил  $157,3 \pm 22,5$  при общем показателе первичной заболеваемости  $382,4 \pm 56,5$  на 1000. Показатели заболеваемости ретинопатией ( $94,6 \pm 27,1$  на 1000), поражения центральной нервной системы тяжелой степени ( $75,9 \pm 59,4$  на 1000) и нейросенсорной тугоухости ( $21,1 \pm 12,5$  на 1000) аналогично были наименьшими.

В ходе клинического наблюдения установлено, что глубоко недоношенные дети рождались у мам в возрасте старше 30 лет ( $55,0 \pm 1,28\%$ ) и у женщин в возрасте от 18 до 29 лет – в  $45,0 \pm 1,28\%$ . Дети с БЛД с ЭНМТ одинаково часто рождались от повторной беременности ( $71,5 \pm 2,5\%$ ) и

первых родов ( $75,0 \pm 3,1\%$ ). Неблагоприятное течение беременности чаще всего было обусловлено развитием преэклампсии и хронической фетоплацентарной недостаточности ( $29,2\%$ ), перенесли ОРИ  $29,2\%$ , страдали анемией  $17,1\%$ , истмико-цервикальная недостаточность отмечена у  $5\%$ . При этом угроза прерывания имела место у  $92,6\%$ . Путем кесарева сечения было рождено  $34\%$  детей. Роды наиболее часто осложнялись длительным безводным периодом ( $7,3\%$ ), имело место предлежание плаценты ( $2,4\%$ ) и преждевременное излитие околоплодных вод ( $24,3\%$ ), отслойка нормально расположенной плаценты ( $12,1\%$ ) и у  $4,8\%$  женщин роды протекали с рубцом на матке.

Оценка уровня побочных проявлений после вакцинации у недоношенных детей, имеющих бронхолегочную дисплазию, и привитых доношенных детей выявила низкий уровень побочных проявлений ( $17,2 \pm 0,57\%$ ), и схожую переносимость вакцины с доношенными детьми ( $16,5 \pm 0,55\%$ ). В группах привитых детей как основной, так и в группе сравнения, изменений со стороны дыхательной системы (остановки дыхания в виде апное и десатурации, бронхообструктивный синдром) не наблюдались. Местных реакций в группе привитых недоношенных детей не зарегистрировано.

Наиболее часто приходилось совмещать иммунизацию против пневмококковой инфекции с введением вакцины против вирусного гепатита В ( $34,5 \pm 0,57\%$ ), реже с инактивированной полиомиелитной вакциной ( $3,5 \pm 0,57\%$ ) и тетраксимом ( $3,5 \pm 0,57\%$ ). Побочных проявлений при симультантной иммунизации детей как общих, так и местных, включая поствакцинальных осложнений, не отмечалось. При изучении безопасности в ходе динамического наблюдения среди привитых и непривитых детей с БЛД не отмечено существенных изменений в показателях общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей крови от возрастной нормы. Уровень общего иммуноглобулина Е изначально был выше ( $37,46 \pm 2,12$  МЕ/мл) среди привитых, чем у детей группы сравнения ( $15,55 \pm 3,72$  МЕ/мл) и на 28 сутки существенно не изменился в обеих группах.

При изучении содержания уровня специфических антител к полисахаридам пневмококка через 28 дней после иммунизации среди недоношенных детей с БЛД выявлено статистически значимое (в 5,5 раз) увеличение суммарных IgG. Среднегеометрический уровень титров специфических антител в основной группе детей до иммунизации составлял 25,46 у.е., через 28 дней после вакцинации уровень суммарных антител IgG возрос до 142 у.е. ( $p < 0,05$ ). Во второй группе сравнения у детей уровень IgG к полисахаридам пневмококка через 28 дней остался неизменным ( $35,24$  у.е. и  $35,39$  у.е. соответственно,  $p > 0,05$ ).

В группе привитых недоношенных детей с БЛД при клиническом наблюдении в течение 12 месяцев показатель заболеваемости отитами ( $66,7$  на 1000 детей) был ниже в 3,5 раза, чем среди непривитых детей ( $241,4$  на 1000 детей) и заболеваний внебольничной пневмонией в этой группе не регистрировалось ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения в течение периода наблюдения уровень заболеваемости внебольничной пневмонией составил  $33,3$  на 1000, в посевах мокроты у одного заболевшего ребенка выделился *Streptococcus pneumoniae*. Проспективное наблюдение за привитыми детьми в течение трех лет позволило установить, что случаев внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии не наблюдалось. В группе сравнения уровень заболеваемости внебольничной пневмонией сохранялся на уровне  $33,3$  на 1000 детей до возраста 36 месяцев.

**В четвертой главе** представлены основные проявления эпидемического процесса внебольничной пневмонии (*интенсивность, периодичность, сезонность, возрастнo-этиологическая структура, очаговость*) в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2003-2018 гг.): до начала проведения массовой иммунизации (2003-2014 гг.) и период реализации массовой вакцинации (2015-2018 гг.). 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 тысяч детей в возрасте до 5 лет.

Массовая вакцинация детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок изменила *многолетнюю динамику заболеваемости* внебольничной пневмонии среди детей первого года жизни, которая характеризовалась тенденцией к стабилизации со среднегодовым темпом 0,94% при средневыраженной тенденции к росту (1,69%) среди населения в целом. Цикличность в многолетней динамике заболеваемости среди детей первого года жизни сохранилась, поскольку введение плановой рутинной вакцинации совпало с началом положительной фазы эпидемического процесса. Заболеваемость внебольничной пневмонией в прививаемой группе, по сравнению с заболеваемостью населения в целом, характеризовалась минимальной амплитудой колебаний и меньшей продолжительностью циклов – 4 года против 4-6 лет в период до начала массовой иммунизации (7-8 лет среди населения в целом) (Рисунок 1).

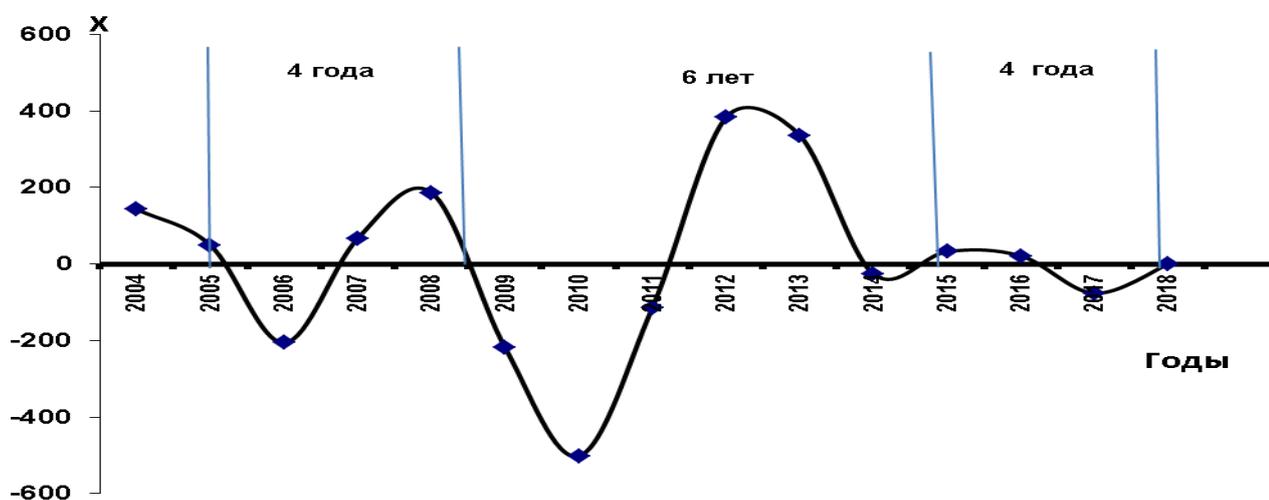


Рисунок 1 – Циклические колебания в многолетней динамике заболеваемости пневмониями среди детей первого года жизни в г. Перми в различные периоды – до начала массовой иммунизации (2004-2014 гг.) и проведения массовой вакцинации (2015-2018 гг.) (ось X – отклонение кривой фактической заболеваемости в показателях на 100 000 госпитализированных от многолетней прямолинейной тенденции).

Уровень смертности от пневмоний у детей первого года жизни на фоне массовой вакцинации по среднемуголетним данным снизился в 5,6 раз – с 28,93 в период до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.) до 5,15 в 2015-2018 гг. на 100 тысяч детей и был нивелирован на третий год проведения массовой вакцинации детей раннего возраста в 2017 г. (в Российской Федерации аналогичный показатель на 100 000 населения в 2017 г. составил 0,39).

В условиях массовой вакцинации сезонный подъем внебольничных пневмоний среди детей первого года жизни существенно изменился и начинался на месяц позже - в ноябре ( $220,9 \pm 3,0$  на 100 тысяч детей) и заканчивался в марте месяце. Заболеваемость внебольничной пневмонией в этом возрасте в феврале - марте ( $160,0 \pm 3,0$  и  $175,5 \pm 2,9$  на 100 тысяч детей) при верхнем пределе круглогодичной заболеваемости ( $142,9 \pm 3,0$  на 100 000 детей) коррелировала с таковой заболеваемостью гриппа и ОРЗ в возникший эпидемический подъем ( $r=0,890$ ;  $p=0,001$ ). Продолжительность сезонного подъема заболеваемости детей до года существенно изменилась и составила 5 месяцев (ноябрь-март) против 7 (октябрь-апрель) среди детей до 14 лет. Индекс сезонности детей до года составил 5 против 7 среди детей до 14 лет, коэффициент сезонности -  $50,5 \pm 0,5$  и  $74,8 \pm 0,9\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Существенных изменений в показателях *внутригодовой динамики заболеваемости* внебольничных пневмоний среди детей в возрасте 3-6 и

7-14 лет и детей до 14 лет в условиях селективной и массовой вакцинации не произошло, так как кумулятивный объем профилактических прививок не достиг необходимого уровня и составлял 78,5 %.

Оценка профилактической эффективности применения ПКВ 13 установила, что уровень заболеваемости внебольничными пневмониями среди привитых детей в возрасте 1 год 11 месяцев 29 дней снизился в 9,4 раза и составил  $1619,9 \pm 0,78$  против  $15\ 233,7 \pm 2,5$  на 100 тысяч в группе непривитых детей ( $p < 0,05$ ). В группе двукратно привитых детей, получивших полный курс вакцинации на первом году жизни, заболеваемость была минимальной и составила  $410,0 \pm 0,12$  на 100 тысяч детей против  $15\ 233,7 \pm 2,5$  в группе непривитых детей ( $p < 0,05$ ). Минимальный уровень заболеваемости наблюдался в группе привитых детей до 6 месяцев и составил  $75,0 \pm 0,06$  на 100 тысяч. В группе несвоевременно вакцинированных детей старше 6 месяцев показатель заболеваемости составил  $335,0 \pm 0,10$  на 100 тысяч детей и был в 4,5 раза выше по сравнению с уровнем заболеваемости среди детей, привитых своевременно до 6 месяцев. Реализация массовой рутинной вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции (в объеме профилактических прививок 102 353,6 на 100 тысяч детей до 5 лет) обусловила снижение уровня заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей первого года жизни – на 4,1% ( $1850,4$  на 100 тысяч госпитализированных против  $1927,1$  до введения массовой иммунизации) в условиях снижения заболеваемости пневмониями стрептококковой этиологии среди привитых 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  $95,0\%$ ).

Существенно изменилась *очаговость* в период проведения массовой вакцинации – не регистрировалось очагов с неединичной заболеваемостью внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии (выделение *S. pneumoniae* из мокроты в первых двух случаях заболевания в очаге инфекции) в детских организованных коллективах. Заносы внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии не имели дальнейшего эпидемиологического распространения. Пораженность детских организованных коллективов сократилась в 4,1 раза и составила 3,1 против 12,8 на 1000 детей до начала массовой иммунизации. Средняя продолжительность уменьшилась до 1,5 недель против 10 в период до начала массовой вакцинации ( $p < 0,05$ ).

Сравнительная оценка экономической эффективности селективной и массовой иммунизации установила, что предотвращенный ущерб при реализации массовой вакцинации на 1000 жителей с учетом только прямых медицинских затрат был в 10,8 раза выше и составил 172,0308 тыс. руб. против 15,8923 тыс. руб. при селективной иммунизации ( $p < 0,05$ ) (Таблица 2).

Экономическая эффективность прямых медицинских затрат при массовой вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в перерасчете на 1000 привитых была в 4,3 раза выше, составив 12,7676 млн. руб. на 1000 жителей против 2,9509 млн. руб. при селективной иммунизации детей групп высокого риска.

**В пятой главе** рассматриваются результаты изучения возрастнo-этиологической структуры заболевших детей с внебольничной пневмонией в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2012-2018гг.): до начала массовой иммунизации (2012-2014 гг.) и массовой вакцинации (2015-2018 гг.).

По данным педиатрического отделения ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» количество госпитализированных с внебольничной пневмонией среди детей первого года жизни уменьшилось на 5,3% и составило: 14,3 в период массовой вакцинации против 15,1 на 10 000 пролеченных в период до начала массовой иммунизации ( $p > 0,05$ ). На фоне массовой вакцинации среди госпитализированных с внебольничной пневмонией произошло перераспределение в возрастной структуре заболевших в сторону увеличения возрастной группы от 2 до 3 лет на 26,5%: число госпитализированных детей в период до начала массовой иммунизации составило  $42,2 \pm 2,4$  против  $53,4 \pm 2,3$  на 10 000 пролеченных в период массовой вакцинации ( $p < 0,05$ ). В период массовой вакцинации число пролеченных детей с внебольничной пневмонией в возрасте 4-6 лет уменьшилось на 15,6%: число госпитализированных составило 16,3 в период массовой

вакцинации против 18,9 на 10 000 пролеченных детей в период до начала массовой иммунизации ( $p > 0,05$ ). На фоне проведения массовой вакцинации в возрастной структуре пациентов с внебольничной пневмонией произошло уменьшение количества заболевших школьников в возрасте 7-14 лет на 61,6%: число госпитализированных в период до начала массовой иммунизации составило  $23,6 \pm 2,2$  против  $14,6 \pm 2,2$  на 10 000 пролеченных детей в период массовой вакцинации ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2 – Затраты на вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции при разных стратегиях иммунизации детей до 5 лет

Основные параметры	Массовая вакцинация	Селективная иммунизация
Прививаемый контингент	Дети до 2 лет	Дети с 2 до 5 лет групп высокого риска
Используемые вакцины	ПКВ 13	ПКВ 7, ПКВ 13, ППВ 23
Количество израсходованных доз	96414	396 (ПКВ 7, ПКВ 13), 11461 (Пневмо 23)
Цена 1 дозы (с НДС, руб.)	1199,0	1563,7 (ПКВ 7, ПКВ 13), 1770,0 (ППВ 23)
Затраты на ЛИБП (млн. руб.)	115,6	20,9
Затраты МО на проведение 1 прививки (руб.)	450,00	250,00
Затраты МО на проведение профилактических прививок (млн. руб.)	43,386	2,964
Затраты на оказание стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи*	438,412	444,788
Общие медицинские затраты (млн руб.)	597,398	468,652
Вероятное число заболеваний без проведения вакцинопрофилактики (абс. число)	22152	16497
Фактическое число заболеваний (абс. число)	15491	15822
Предотвращенный ущерб на 1000 жителей (тыс. руб)	172,0308	15,8923
Экономический эффект на 1000 привитых (млн руб.)	4,8065	1,4504

Примечание: стоимость лечения при внебольничной пневмонии в амбулаторно-поликлинических условиях включала в себя: первичное посещение врача-участкового – 290,00 руб.; повторное посещение врача-участкового 221,00 руб.; взятие крови 50,00 руб. для исследования общего анализа крови; общий анализ крови (ОАК) 209,00 руб.; общий анализ мочи (ОАМ) 209,00 руб.; стоимость вызова бригады неотложной медицинской помощи на дому - 720,85 руб.; рентгенологическое исследование легких - 144,00 руб.; бактериологическое исследование мокроты – 104,00 руб.; определение чувствительности выделенного микроорганизма к антибиотикам – 104,00 руб.; стоимость лечения в стационаре включала в себя тариф вызова бригады скорой медицинской помощи – 2787,84 руб. и тариф законченного случая – 36341,22 руб.

Оценка этиологической структуры заболевших детей в возрасте до 5 лет в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2012-2018 гг.) позволила заключить, что в период до начала массовой иммунизации в микробном пейзаже, выделенном из мокроты больных с внебольничной пневмонией, доля *Streptococcus pneumoniae* составила  $43,0 \pm 2,4\%$ , вирусов гриппа и других респираторных инфекций –  $20,0 \pm 1,2\%$ , удельный вес *Haemophilus*

*influenzae* составил  $9,2 \pm 1,8\%$ , *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma pneumoniae* – по  $7,7 \pm 1,8\%$ , *Enterobacter* –  $6,2 \pm 1,7\%$ , *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* – по  $3,1 \pm 1,4\%$  при этиологическом подтверждении 65 больных из 105 обследованных ( $61,9 \pm 2,4\%$ ) (Рисунок 2). При этиологической расшифровке заболевших в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в период массовой вакцинации в микробном пейзаже выделены следующие микроорганизмы: доля *вирусов гриппа и других респираторных инфекций* составила  $36,1 \pm 3,6\%$ , *Mycoplasma pneumoniae* –  $28,0 \pm 3,4\%$ , удельный вес *Chlamidia pneumoniae* составил  $17,4 \pm 2,8\%$ , *Streptococcus pneumoniae* –  $9,3 \pm 2,2\%$ , *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* – по  $3,5 \pm 1,4\%$ , *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* – по  $1,1 \pm 0,79\%$  при этиологическом подтверждении 172 заболевших из 281 обследованного ( $61,2 \pm 3,7\%$ ).

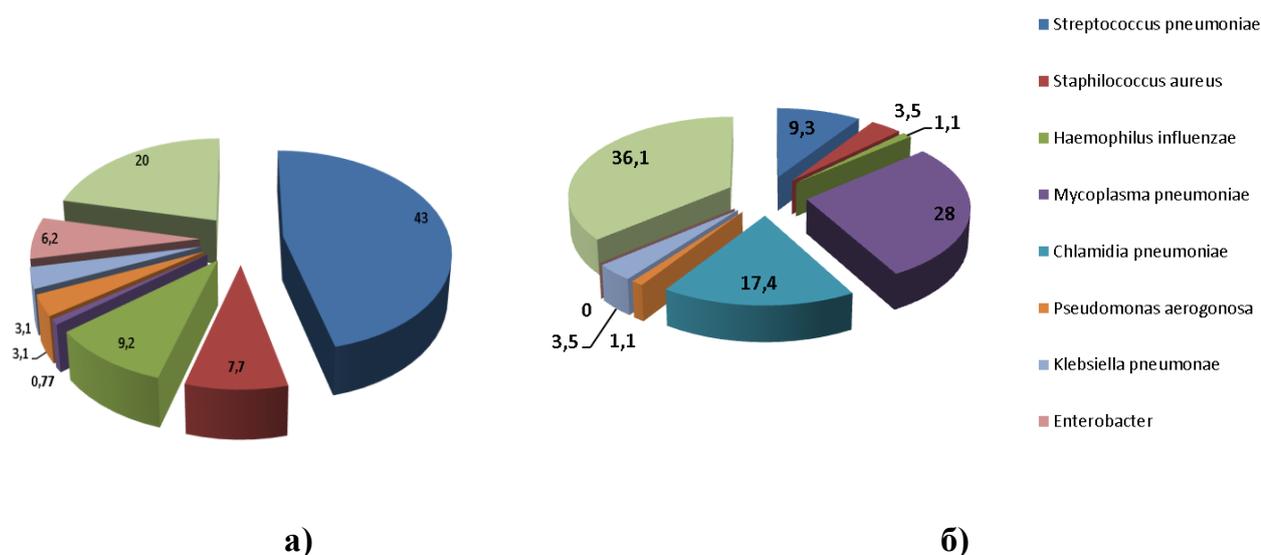


Рисунок 2 – Этиологическая структура заболевших детей в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2012-2018 гг.): а) до начала массовой иммунизации (2012-2014 гг.) и б) массовой вакцинации (2015-2018 гг.) (в %)

В различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (массовой вакцинации и до введения массовой иммунизации) выявлены отличия в этиологической структуре заболевших детей в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией по таким представителям, как *Streptococcus pneumoniae* ( $9,3 \pm 2,2$  против  $43,0 \pm 2,4\%$ ,  $p=0,003$ ), *Mycoplasma pneumoniae* ( $28,0 \pm 3,4$  против  $7,7 \pm 1,8\%$ ,  $p=0,042$ ).

Анализ выделенных серотипов пневмококка среди детей в возрасте до 5 лет на фоне респираторной инфекции верхних и нижних дыхательных путей выявил более 20 серотипов/групп *S. pneumoniae* с преобладанием 7 серотипов пневмококка – 6А, 6В, 9V, 14, 19А, 19F, 23F, на долю которых приходилось  $69,3 \pm 2,1\%$  (Рисунок 3).

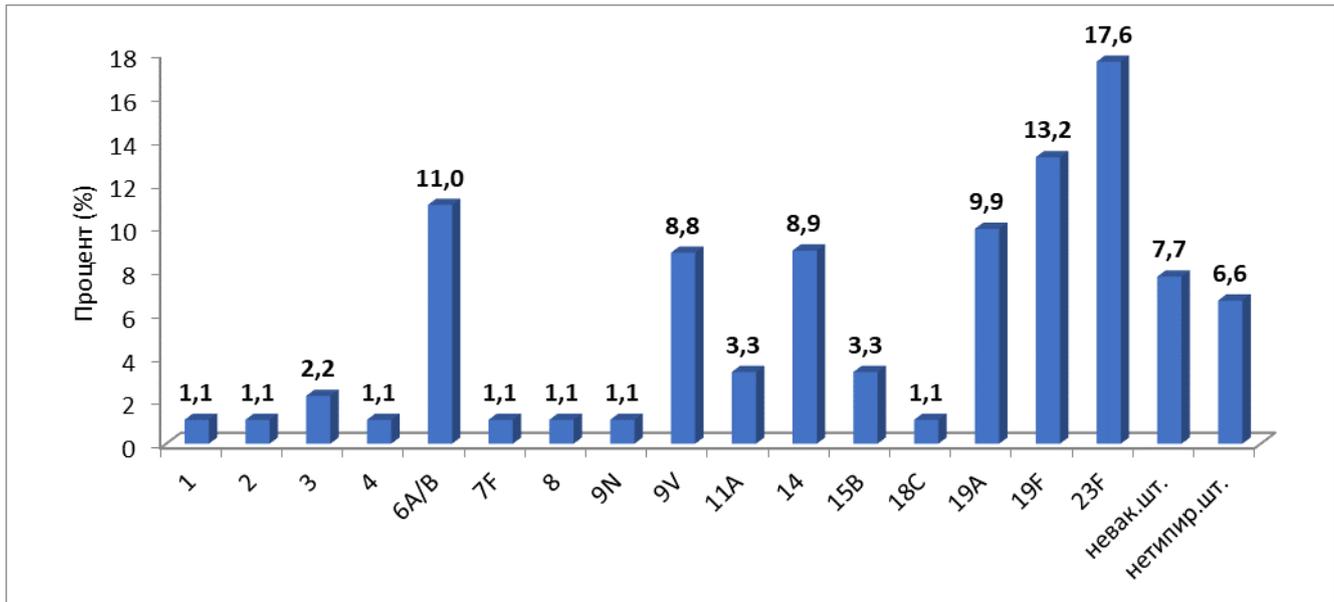


Рисунок 3 - Серотиповой состав штаммов пневмококка, выделенных у детей с острыми респираторными инфекциями (%)

Перекрытие вакцинальными штаммами для различных вакцин составило для ПКВ 10 - 60,5%, ПКВ 13 - 75,9%, ППВ 23 - 82,5% у детей до 5 лет с острой респираторной инфекцией. Сравнительная оценка уровня *S. pneumoniae* среди привитых и непривитых заболевших лиц на фоне респираторной инфекции установила у привитых детей в период массовой вакцинации в 2,2 раза меньший уровень выделенного пневмококка из носоглотки. Среди привитых заболевших детей (n=256) доля выделенного пневмококка составила  $10,9 \pm 1,6\%$  в период массовой вакцинации, удельный вес среди непривитых в период до начала массовой иммунизации -  $23,5 \pm 1,9\%$  (n=268)  $\chi^2=14.41$ ;  $p < 0,01$ .

В **заключении** диссертации представлено обсуждение результатов исследования по углубленному изучению проявлений эпидемического процесса внебольничной пневмонии среди детей в возрасте до 5 лет с оценкой эффективности селективной и массовой стратегий иммунизации в соответствии с данными литературы. Вакцинация недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в условиях перинатального центра является одним из показателей качества оказания медицинской помощи детям и в настоящее время организован своевременный охват иммунизацией против пневмококковой инфекции этой особой группы детей.

## ВЫВОДЫ

1. Проводимая селективная иммунизация против пневмококковой инфекции детей групп риска по развитию тяжелых (инвазивных) форм в возрасте 2 - 5 лет (при охвате прививками 95,0%) обусловила наибольшую профилактическую эффективность среди привитых часто и длительно болеющих (индекс эпидемиологической эффективности в 7,7 раза выше при применении ППВ 23 и в 6 раз был выше при использовании ПКВ 7, составив 58,3 и 46,0 против 7,55 среди здоровых привитых), и существенно снизила уровень антибактериальной нагрузки среди привитых ППВ 23 с 0,15 до 0,05 и при применении ПКВ 7 - с 0,11 до 0,04 на 1 ребенка по сравнению с непривитыми - с 0,07 до 0,056 на 1 ребенка.

2. Высокая частота ( $53,6 \pm 3,4\%$ ) распространения бронхолегочной дисплазии среди родившихся недоношенных детей с экстремально низкой массой тела - среднемноголетний

показатель первичной заболеваемости составил  $767,0 \pm 13,2$  при общем уровне  $1429,3 \pm 40,9$  на 1000 и среди детей с очень низкой массой тела ( $41,1 \pm 2,4\%$ ) – среднескользящий показатель первичной заболеваемости –  $157,3 \pm 22,5$  при общем уровне  $382,4 \pm 56,5$  на 1000 на фоне неснижаемого количества недоношенных детей ( $6,0 \pm 0,3\%$ ) определяет необходимость своевременной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции среди наиболее восприимчивых детей, имеющих бронхолегочную патологию.

3. Введение 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины недоношенным детям, страдающим бронхолегочной дисплазией, выявило высокую ее профилактическую эффективность (отсутствие случаев внебольничной пневмонии среди привитых в условиях проспективного наблюдения в течение 3 лет), высокий профиль безопасности (отсутствие каких-либо патологических отклонений в показателях общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и содержания общего IgE в динамике), высокие иммуногенные свойства (сероконверсия – 93,1%, фактор сероконверсии – 5,5) и хорошую переносимость (отсутствие клинических проявлений бронхообструктивного синдрома и негативного влияния на дыхательную систему – не наблюдалось остановки дыхания в виде апноэ и десатурация среди привитых), низкий уровень побочных проявлений после иммунизации ( $17,2 \pm 0,57\%$ ) и схожую переносимость вакцины с доношенными детьми ( $16,5 \pm 0,55\%$ ).

4. Массовая вакцинопрофилактика детей первого года жизни против пневмококковой инфекции (в объеме профилактических прививок 102 353,6 на 100 тысяч детей до 5 лет) оказала существенное влияние на уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в группе привитых детей в возрасте до 2 лет детей ( $15233,7 \pm 2,5$  против  $1619,9 \pm 0,78$  на 100 тысяч в группе не привитых детей при сохранении многолетней цикличности и способствовало снижению уровня смертности в 5,6 раза (с 28,93 до начала массовой иммунизации до 5,15 на 100 тысяч) до ее полного отсутствия на третий год реализации массовой стратегии вакцинации. При селективной иммунизации детей групп высокого риска в возрасте 2 – 5 лет влияния на основные проявления эпидемического процесса внебольничных пневмоний (при объеме прививок 10417,08 на 100 тысяч детей до 5 лет) не отмечено.

5. Проводимая массовая вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции (перекрытие вакцинальными штаммами составило для ПКВ 10 – 60,5%, ПКВ 13 – 75,9%, ППВ 23 – 82,5%) с охватом прививками 95,0% снизила на 4,1% уровень госпитализации внебольничной пневмонией детей первого года жизни ( $18\ 504,0$  на 10 000 пролеченных против  $19\ 271,0$  до начала вакцинации), и обусловила ряд изменений в проявлениях эпидемического процесса: произошел сдвиг в возрастно-этиологической структуре заболевших внебольничной пневмонией в сторону преобладания заболеваемости детей от 2 до 3 лет ( $53,4 \pm 2,3$  против  $42,2 \pm 2,4$  на 10 000 госпитализированных) при достоверном отличии в этиологической структуре заболевших таких микроорганизмов, как *Streptococcus pneumoniae* ( $9,3 \pm 2,2$  против  $43,0 \pm 2,4\%$ ,  $p=0,003$ ), *Mycoplasma pneumoniae* ( $28,0 \pm 3,4$  против  $7,7 \pm 1,8\%$ ,  $p=0,042$ ) и отсутствию очагов инфекции в детских организованных коллективах с неединичной заболеваемостью.

6. Наибольшей эпидемиологической и экономической эффективностью характеризовалась стратегия массовой вакцинации детей первого года жизни, которая только с учетом прямых медицинских затрат, в перерасчете на 1000 привитых, была в 4,3 раза выше по сравнению с селективной иммунизацией детей групп высокого риска.

7. Выявленное достоверное снижение выделяемого пневмококка из носоглотки среди привитых заболевших детей до 5 лет с респираторной инфекцией ( $10,9 \pm 1,6\%$ ) в период массовой вакцинации по сравнению с не привитыми в период до начала массовой иммунизации ( $23,5 \pm 1,9\%$ ) и многообразие серотипового пейзажа *S. pneumoniae* (преобладание 7 серотипов пневмококка 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) определяют необходимость включения мониторинга за заболевшими острыми респираторными инфекциями и внебольничными пневмониями с изучением серотипового пейзажа в информационную подсистему эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией для оценки эффективности вакцинопрофилактики в целях выбора вакцины с максимально широкой генерацией пневмококка.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Министерствам здравоохранения в субъектах Российской Федерации** обеспечить своевременный 95%-ый охват профилактическими прививками против пневмококковой инфекции среди детей в «индикаторных» группах в возрасте 11 мес. 29 дней и 1 года 11 мес. 29 дней; организовать мониторинг приверженности вакцинации детей против пневмококковой инфекции путем проведения обучения (тренингов, мастер-классов) врачей-педиатров участковых, врачей общей практики; обеспечить своевременную вакцинацию недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией против пневмококковой инфекции на третьем уровне оказания неонатологической медицинской помощи в условиях перинатальных центров.

**Территориальным управлениям Роспотребнадзора и Центрам гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации** целесообразно контролировать своевременность и полноту охвата профилактическими прививками детей в «индикаторных» группах в возрасте 11 мес. 29 дней и 1 года 11 мес. 29 дней, используя единую компьютерную базу данных «Сведения о проведенных профилактических прививках»; учитывать полученные данные при согласовании планируемых объемов иммунизации детей, организуя «догоняющую» иммунизацию против пневмококковой инфекции; осуществлять методическое руководство по внедрению мониторинга приверженности профилактическим прививкам путем проведения обучения (тренингов, мастер-классов) врачей-педиатров участковых, врачей общей практики.

**При организации учебного процесса на кафедрах эпидемиологии и педиатрии** при проведении обучения студентов считать приоритетной задачей по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции среди детей своевременность начала иммунизации, точность соблюдения схемы вакцинации и обеспечения нормативного охвата профилактическими прививками (95%) в декретированные сроки.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России*

1. **Зубова Е.С.** Практический опыт использования пневмококковой конъюгированной тринадцативалентной вакцины у недоношенных детей / Е.С. Зубова, В.В. Семериков, Л.В.Софронова // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. XXXVI., № 6. – С. 48 - 56.

2. Распространенность бронхолегочной патологии среди недоношенных детей и оценка профилактической эффективности и реактогенности применения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией / **Е.С. Зубова**, В.В. Семериков, В.Н. Лошкарева, Л.В. Софронова, М.А. Пермякова // Педиатрическая фармакология.– 2019. – Т. 16., № 6.– С. 372- 378.

3. **Зубова Е.С.** Эпидемиологическая и экономическая эффективность массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей в сравнении с селективной иммунизацией на примере внебольничной пневмонии / Е.С. Зубова, В.В. Семериков, Л.В.Софронова // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. XXXVI., № 4. – С. 63-73.

4. **Зубова Е.С.** Влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность внебольничной пневмонией среди детей до 5 лет / Е.С. Зубова, В.В. Семериков, Л.В. Софронова // Педиатрическая фармакология.– 2019. – Т. 16., № 4.– С. 216-228.

5. Оценка безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения вакцины Превенар-13 у детей с бронхолегочной дисплазией / **Е.С. Зубова**, В.В.Семериков, Л.В. Софронова, М.П. Костинов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.– 2018. - № 2 (99).– С. 65-69.

6. **Зубова Е.С.** Опыт применения конъюгированной пневмококковой вакцины у детей раннего возраста в Пермском крае / Е.С. Зубова, В.В. Семериков, Л.В. Софронова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 4. – С. 31-34.

***В научных изданиях вне перечня ВАК при Минобрнауки России***

7. Multicenter study of serotype distribution of Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV 13 into the National Vaccination Calendar / S. Sidorenko, W. Rennert, Y. Lobzin, N. Briko, R. Kozlov, L. Namazova-Baranova, I. Tsvetkova, V. Ageevets, E. Nikitina, A. Ardysheva, A. Bikmieva, E. Bolgarova, M. Volkova, I. Verentsova, A. Girina, N. Gordeeva, I. Demko, A. Dushchenko, G. Evseeva, L. Jarkova, T. Yelistratova, J. Zakharova, N. Ivakhnishina, O. Kalinogorskaya, A. Klimashina, T. Kozeeva, A. Kraposhina, O. Krechikova, M. Mamaeva, E. Nagovicyna, I. Protasova, N. Sokolova, I. Soloveva, V. Semerikov, N. Strelnikova, R. Telepneva, I. Feldblum, G. Kholodok, A. Chagaryan, N. Sheglinkova, **E. Zubova** // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2019. – № 114914. - doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914.

8. Проявления эпидемического процесса внебольничной пневмонии среди детей до 5 лет при разных стратегиях иммунизации пневмококковой инфекции / **Е.С. Зубова**, В.В. Семериков, Л.В. Софронова, Е.М. Варламова // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Пермь: Вестник ПГФА. – 2019. – № 24. – С. 41-45.

9. О влиянии массовой вакцинации на заболеваемость и смертность / **Е.С. Зубова**, В.В. Семериков, Л.В. Софронова // Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». [Электронный ресурс]. – 2019. – С.182. – Режим доступа: [https:// www.congress-infection.ru](https://www.congress-infection.ru).

10. Оценка переносимости и иммуногенности вакцины Превенар-13 у привитых недоношенных детей / **Е.С. Зубова**, В.В. Семериков, Л.В. Софронова // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию ПГФА. – Пермь: Вестник ПГФА. – 2016. – №18. – С. 94-96.

11. **Зубова Е.С.**, Оценка эффективности различных вакцин против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста / Е.С. Зубова, Л.В. Софронова, В.В. Семериков // Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2015. – С.25-27.

12. **Зубова Е.С.**, Оценка реактогенности и безопасности вакцины Пневмо 23 у детей дошкольного возраста / Е.С. Зубова, Л.В. Софронова, В.В. Семериков // IV Пичугинские чтения. Проблемы педиатрии, детской нефрологии и неврологии в XXI веке: материалы Российской конференции с международным участием, посвященной 90-летию Пермской педиатрической школы. – Пермь, 2012. – С. 140 – 142.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БЛД – бронхолегочная дисплазия  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ДЧБ – длительно и часто болеющие дети  
ИПИ – инвазивные пневмококковые инфекции  
ЛИБП – лекарственный иммунобиологический препарат  
МО – медицинская организация  
ПККБ - Пермская краевая клиническая больница  
ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина  
ППВ – пневмококковая полисахаридная вакцина  
ОРИ – острые респираторные инфекции  
ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении  
РФ – Российская Федерация  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении  
Ig E – иммуноглобулин E  
Ig G – иммуноглобулин G

*Научное издание*

**ЗУБОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА**

**ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ  
ПНЕВМОНИИ СРЕДИ ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ ПРИ РАЗНЫХ СТРАТЕГИЯХ  
ИММУНИЗАЦИИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ  
ВАКЦИНАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ  
ДИСПЛАЗИЕЙ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

**14.02.02** - эпидемиология

**14.01.08** - педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук