

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, доцент

Семериков Вадислав Васильевич

Доктор медицинских наук, профессор

Софронова Людмила Васильевна

Пермь – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
 Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСНОВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ И СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1. Пневмококковые инфекции у детей, их медико-социальная и экономическая значимость	16
1.2. Способ управления эпидемическим процессом пневмотропной инфекции – внебольничной пневмонии	22
1.3. Эффективность применения пневмококковых вакцин среди недоношенных детей как особой группы риска при пневмококковой инфекции.....	28
 Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	35
2.1. Материалы.....	35
2.2. Методы.....	41
2.2.1. Эпидемиологический метод исследований.....	41
2.2.2. Клинический метод исследований.....	47
2.2.3. Лабораторные методы исследования.....	48
2.2.4. Статистическая обработка результатов исследования	50
 Глава 3. РЕАЛИЗАЦИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ.....	52
3.1. Эффективность селективной иммунизации детей групп повышенного риска (часто и длительно болеющие дети) против пневмококковой инфекции.....	54
3.2. Распространенность бронхолегочной дисплазии среди недоношенных детей и обоснование необходимости их иммунизации.....	56
3.3. Оценка безопасности, иммуногенной активности, побочных проявлений после иммунизации и профилактической эффективности применения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины среди недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.....	60

Глава 4. ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (2003-2018гг.): ДО ВВЕДЕНИЯ МАССОВОЙ ИММУНИЗАЦИИ (2003-2014 гг.) И РЕАЛИЗАЦИИ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ (2015-2018 гг.).....	73
4.1. Многолетняя динамика заболеваемости внебольничными пневмониями	74
4.2. Внутригодовая (помесячная) динамика заболеваемости внебольничными пневмониями	83
4.3. Интенсивность эпидемического процесса внебольничной пневмонии в разных возрастных группах среди детей в период массовой вакцинации. Характеристика заболеваемости внебольничной пневмонией в детских организованных коллективах.....	87
4.4. Сравнительная оценка экономической эффективности при разных стратегиях иммунизации детского населения – массовой и селективной вакцинации	93
 Глава 5. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (2012-2018 гг.): ДО НАЧАЛА МАССОВОЙ ИММУНИЗАЦИИ (2012-2014 гг.) И РЕАЛИЗАЦИИ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ (2015-2018 гг.)	97
5.1. Характеристика пролеченных детей с внебольничными пневмониями в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2012-2018 гг.): до начала проведения массовой иммунизации (2012-2014 гг.) и реализации массовой вакцинации (2015-2018 гг.)	97
5.2. Серотипы пневмококка, выделенные среди детей до 5 лет с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей	106
 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Внебольничные пневмонии являются одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире. Заболеваемость только инвазивными формами пневмококковой инфекции ежегодно варьирует от 10 до 23 случаев на 100 тысяч населения, причем умирает от этой нозологии 1,6 млн. человек в год, большая доля из них приходится на детей первых пяти лет жизни. В мире регистрируют около 20 млн. случаев пневмококковых пневмоний ежегодно, течение которых отличается высоким риском развития сепсиса и бактериемии [111,126,151]. Пневмококковые пневмонии являются причиной ежегодной госпитализации 17–44% детей и 13–34% взрослых [120,143].

В Российской Федерации (РФ) заболеваемость пневмококковыми пневмониями составляет более 500 тысяч случаев в год, по некоторым оценкам достигает 1,5 млн. [6,68]. В 2018 г. заболеваемость внебольничными пневмониями по официальным данным составила 491,67 случаев 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 детского населения [51]. В этиологической структуре бактериальных внебольничных пневмоний пневмококк встречается в 20 – 80% случаев [10,67,83,89]. При этом госпитальная летальность варьирует в пределах 1 – 44% [60,62,67,150]. В США на лечение внебольничных пневмоний ежегодно тратится 8,4-10 млрд. долларов [15,139,188].

Впервые основы эпидемиологического надзора за пневмококковой пневмонией разработаны в России академиком РАМН, доктором медицинских наук, профессором Н.И. Брико [10,11] и усовершенствованы в последующем Ю.В.Деминой в 2014 г. [16]. Существующая система эпидемиологического надзора предусматривает мониторинг эпидемиологической ситуации по

пневмококковой инфекции, разработку рекомендаций по профилактике на основе полученных данных о заболеваемости.

В 2007 г. ВОЗ рекомендовала включить пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) в национальные программы иммунизации [151]. 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 Федеральным законом № 368-ФЗ от 21 декабря 2013 г. «О внесении изменений 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. [12,50,67,88,91]. Накануне реализации программ иммунизации против пневмококковой инфекции отмечалось, что массовая вакцинация позволит сэкономить 39 млрд. руб. бюджетных средств [91]. При этом предполагалось, что в результате иммунизации за пятилетний 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 листов нетрудоспособности, включая оплату по уходу за больными) – на 37 млрд. руб. [91]. 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 [86].

Реализуемая в Российской Федерации массовая плановая рутинная вакцинация против пневмококковой инфекции детей раннего возраста 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 [33,88].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно около 15 млн. детей рождается раньше срока [191]. Благодаря появлению современных перинатальных технологий в лечении недоношенных детей произошло существенное увеличение их выживаемости. При вакцинации недоношенных детей медицинские работники сталкиваются с определенными трудностями технического и психологического характера. По данным различных авторов недоношенные дети, в первую очередь, маловесные дети составляют значительную долю непривитых или несвоевременно привитых детей [39,49,80,85,181]. По сути, требует научного обоснования целесообразность иммунизации данной когорты лиц против пневмококковой инфекции, включая такую группу риска как больные с бронхолегочной дисплазией. Оценка профилактической эффективности применяемых пневмококковых вакцин среди детей раннего возраста требует углубленного изучения в целях совершенствования дальнейшей тактики иммунизации.

Степень разработанности темы исследования

За последние годы опубликовано большое количество работ по эпидемиологическим и педиатрическим аспектам пневмококковой инфекции и значимости данной проблемы для национального здравоохранения [12,36,66,67,69,75,78]. Установлено, что от возраста зависит подверженность пневмококковому заболеванию, что обусловлено способностью организма к выработке специфических антител к определенному штамму пневмококка – серотиповая специфичность [82,126].

Многолетний опыт применения пневмококковых вакцин для детей продемонстрировал их безопасность в мире [151,182] и в Российской Федерации [12,39,69,73,75]. 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 [33,91,94,99,108,133,147,154].

Особенно нуждаются в вакцинации против пневмококковой инфекции дети, родившиеся недоношенными с экстремально низкой и очень низкой массой тела с бронхолегочной дисплазией, входящих в наиболее восприимчивую группу риска. При этом вакцинация этой особой группы риска против пневмококковой инфекции имеет первостепенное значение и является жизненно необходимой. Ряд исследований подтвердили этот факт [66,153,192]. Ранее L. Jodar at al. в 2003 г. [165] 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. [12,24,87]. Однако в настоящее время в России 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 вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции среди детей раннего возраста 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.

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.

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, возрастную-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 исследования

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, возрастно-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 в возрасте до 24 месяцев против пневмококковой инфекции привела к снижению уровня заболеваемости внебольничной пневмонией в прививаемой группе, 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 соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Показана 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%) обеспечила наибольшую эпидемиологическую эффективность среди привитых длительно и часто болеющих детей (индекс профилактической эффективности при применении ППВ 23 составил 58,3 и ПКВ 13 – 46,0), снизила 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 13, но не оказала влияния на основные проявления эпидемического процесса внебольничной пневмонии.

2. Вакцинация недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией против пневмококковой инфекции не оказала негативного влияния на состояние их

здоровья. Пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина характеризовалась высокой профилактической эффективностью, высоким профилем безопасности и высокой иммуногенной активностью при иммунизации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

3. Наибольшей эпидемиологической и экономической эффективностью характеризовалась стратегия массовой вакцинации. Проведенная массовая вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции детей первого года жизни (при объеме профилактических прививок 102 353,6 на 100 тысяч детей до 5 лет) оказала влияние на основные проявления заболеваемости внебольничными пневмониями, обусловила снижение уровня заболеваемости среди детей в возрасте до 2 лет, отсутствие очагов пневмококковой инфекции с неединичной заболеваемостью в детских организованных коллективах, снижение количества госпитализированных детей и обеспечила снижение уровня смертности от пневмоний в 5,6 раза до полного отсутствия на третий год реализации массовой стратегии иммунизации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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», посвященного 90-летию со дня рождения академика В.А. Таболина (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 в практику

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 – SAPIENS – 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.).

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальностей 14.02.02 – эпидемиология и 14.01.08 – педиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования вышеуказанных специальностей: пунктам 2, 5 паспорта специальности эпидемиология и пунктам 3, 8 паспорта специальности педиатрия.

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%.

Публикации по материалам исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, включая 6 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней.

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСНОВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ И СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Широкая распространенность пневмококковой инфекции во всех странах мира, ее высокая эпидемиологическая и экономическая значимость диктует необходимость разработки и применения адекватных способов управления этой пневмотропной инфекцией [184,185,189].

1.1 Пневмококковые инфекции у детей, их медико-социальная и экономическая значимость

Пневмококк является основной причиной заболеваемости и смертности среди детей раннего возраста во всем мире [111,126,151].

По степени тяжести течения выделяют инвазивные и неинвазивные формы инфекции [35]. К *инвазивным* (ИПИ) относят бактериемию, менингит, пневмонию и другие тяжелые патологические состояния, при которых возбудитель выделяется из стерильных локусов – кровь, цереброспинальная и плевральная жидкость.

Инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, риносинусит), нижних дыхательных путей (бронхит), и другие относительно редко регистрируемые формы (конъюнктивит, перитонит, артрит, полиартрит и др.) относят к *неинвазивным формам болезни*.

По данным зарубежных исследований в различных странах мира доля пневмококка при бактериальных пневмониях достигает 68% [168]. Наиболее тяжело пневмококковые пневмонии протекают у детей в возрасте до 2 лет [151].

По данным зарубежных обзоров *S. pneumoniae* выделяется в 25-35% случаев при внебольничных и в 3-5% случаев среди внутрибольничных пневмоний [120,150,152,176].

Уровень заболеваемости пневмококковой пневмонией в России, по данным некоторых авторов, достигает 90% среди детей дошкольного возраста и 75% среди взрослых [18,78,79,81,217]. Уровень заболеваемости пневмонией пневмококковой этиологии среди детей до 15 лет составляет 490 случаев на 100 тысяч, а в возрасте до 4 лет – 1060 случаев на 100 тысяч детей соответствующего возраста. Наиболее высокая летальность отмечается при пневмококковой пневмонии, осложненной эмпиемой легких (до 2/3 случаев) [77,217]. По данным Управления Роспотребнадзора Российской Федерации в 2013 г. (до начала введения массовой вакцинации детей первого года жизни против пневмококковой инфекции) заболеваемость детей до года внебольничными пневмониями составила 1216 случаев на 100 тысяч, среди детей в возрасте 1 – 2 лет — 1444 на 100 тысяч данного возраста. В динамике с 2012 по 2018 гг. заболеваемость ВП была подвержена существенным колебаниям. Так, в 2018 г. заболеваемость внебольничными пневмониями составила 491,67 на 100 тысяч населения при среднемноголетней заболеваемости 375,5, что выше на 16% уровня заболеваемости 2017 г. (412,32 на 100 тысяч населения). Отмечается колебание заболеваемости внебольничными пневмониями и по субъектам Российской Федерации: наиболее низкая (46,92 на 100 тысяч населения) в Чеченской Республике, наиболее высокие показатели в Ненецком автономном округе (1219,1), Чукотском автономном округе (1159,62), Кировской области (1121,51), Приморском крае (998,97), Удмуртской республике (990,87 на 100 тысяч населения) [51].

Несмотря на снижение на 9,3% заболеваемости ВП младенцев в 2015-2016гг. сохранялась высокая смертность от пневмоний, особенно на территориях Уральского, Дальневосточного, Приволжского федеральных округов [51].

Бактериemia при пневмококковой инфекции у детей раннего возраста встречается в 8-22%, чаще протекает в виде лихорадки без очага инфекции.

Пневмококковый сепсис регистрируется до 3000 случаев в год, у детей первых 5 лет жизни дает летальный исход в 20-50% случаев [11].

В г. Москва в 2011-2012 гг. проведено клиническое исследование среди детей до 5 лет, госпитализированных в педиатрические отделения, при культуральном исследовании содержимого среднего уха среди 864 детей выявлено, что частота отитов пневмококковой этиологии составляла 53% [70].

В ходе крупномасштабного национального исследования PAPIRUS (Prospective Assessment of Pneumococcal Infection in Russia), проведенного в 2012-2013 гг., включались все случаи заболеваний ВП среди детей до 5 лет, находящихся в педиатрических стационарах гг. Барнаула, Екатеринбурга и Мурманска. В исследовании приняло участие 1400 пациентов, почти в половине случаев из жидкого содержимого среднего уха выделялся бактериальный возбудитель, при этом на долю пневмококка приходилось 35,3% [37].

Доля пневмококковых синуситов достигает 60%, часто протекают с отеком клетчатки орбиты [65].

Вспышки пневмококковой инфекции обычно возникают в закрытых детских коллективах, у детей в интернатах, домах ребенка, в детских садах имеется высокий уровень носительства пневмококка [7]. Возникновению крупных эпидемических вспышек способствуют скученность детей в одном помещении, низкий материальный уровень семьи и другие социальные факторы [42].

Наиболее точные данные о распространенности пневмококковой инфекции получены в экономически развитых странах, на территории которых проводились специальные клинические исследования. Частота пневмококковой инфекции в Европе оценивается в 100-250 случаев внебольничной пневмонии, 15-25 случаев сепсиса, 1-2,5 случая менингита на 100 тысяч населения в год [34].

В Северной Америке и Западной Европе, по расчетным данным, на 100 тысяч детей в возрасте до 2 лет ежегодно приходится 10 случаев пневмококкового менингита, 100 случаев инвазивных пневмококковых инфекций, 1000 случаев пневмококковой пневмонии и 20 тысяч случаев острого среднего отита [5,171].

Пневмококковая инфекция передается воздушно-капельным путем, *S.pneumoniae* колонизирует верхние дыхательные пути и является частью нормальной микрофлоры. Уже после рождения ребенка начинается колонизация ВДП и в возрасте 2 месяцев пневмококки выделяются в 21-46% случаев. Среднее время носительства составляет около 2,2 месяцев. Возможно реинфицирование одним и тем же серотипом в 20% случаев. В патогенезе всех форм пневмококковой инфекции является носительство, протекая бессимптомно или с клиническими проявлениями в виде насморка, особенно у детей первых лет жизни [7,14,17].

Пневмококки представляют собой овальные или ланцетоподобные клетки размером 0,5–1,25 мкм, растущие в виде диплококков, но могут образовывать и короткие цепочки. Выделяют более 90 серотипов пневмококков, из них более 20 вызывают заболевания у человека. Инвазивность пневмококка определяется его способностью к колонизации в носоглотке человека [35,43].

Возбудитель прикрепляется к слизистой оболочке с помощью капсулы. Именно капсула подавляет иммунную систему. От степени нарушения иммунной защиты зависит формирование той или иной формы заболевания [36,92,173]. В состав клеточной стенки входит так же холинсодержащая тейхоевая кислота (С-субстанция), которая взаимодействует с С-реактивным белком сыворотки крови человека [47]. Мишенью для воздействия пневмококковых вакцин является полисахаридная капсула [81,167,169].

Прогноз заболевания зависит от различных факторов, таких как состояние иммунитета, своевременность начала антибактериальной терапии, типа пневмококка, его биологических свойств.

В развитии заболевания большая роль отводится возрасту, что обусловлено способностью иммунной системы организма к выработке специфических антител. В возрасте 5-7 лет к серотипам 6А, 14, 18С и 19F уровень антител ниже, чем в возрасте 8–10 лет к этим же серотипам. Иммунный ответ на серотип 23F так же растет и достигает высокого уровня к 13–15 годам [126,174].

На тяжесть заболевания и возможность летального исхода влияет серотип пневмококка и размер капсулы (ее толщина) микроба. Так, выраженная капсула 3 серотипа способствует длительному носительству и формированию устойчивости к антибактериальным препаратам [128,145].

Среди штаммов пневмококков, вызывающих острый средний отит, чаще выделяют: 14 и 19F [3].

Определено, что серотипы 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F наиболее часто выделяют среди детей. Именно эти изоляты *S. pneumoniae* характеризуются высокой плотностью колонизации слизистой оболочки и склонностью к развитию устойчивости к антибиотикам. Осложненные формы пневмоний наиболее часто вызывают серотипы 1, 3, 7F, 14 и 19A [3,178]. По данным метаанализа (1990–2012) в Азии на фоне вакцинации ПКВ7 доля 3 и 19A серотипов повышалась, а 14 серотип при осложненной пневмонии встречался реже [144,170,186].

По данным многолетних наблюдений, проведенных D. Goldblatt и соавт. (2012), показано, что среди всех пневмококков серотип 3 является более агрессивным и, следовательно, для защиты детей до 5 лет требуется более высокая концентрация серотипоспецифичных антител [82].

В России, в зависимости от региона страны, по данным В.К. Таточенко и Л.К. Катосовой (1990), установлено, что ПКВ7- серотипы составляли от 51 до 68% инвазивных штаммов и от 70 до 89% штаммов, выделенных от носителей [81]. По данным Р.С. Козлова (1999–2004), среди детей в возрасте от 3 до 5 лет наиболее часто выделялись 19F, 6V и 14 серотипы пневмококка [35].

В довакцинальную эру в мире преобладали серотипы пневмококка 6, 14, 19, 23 [104]. В России в довакцинальный период при инвазивных инфекциях преобладали 14 и 19F, как и в других странах [83]. Сравнительно высокую долю 3 серотипа пневмококка можно отнести к особенностям пневмококкового пейзажа в нашей стране (до 10%) [9,26,27]. В 1980–1990-х гг. этот серотип (а не серотип 1, как в других странах) часто выделялся при осложненной пневмонии среди детей [36,161].

По данным А.В. Сомовой (2018), в период введения массовой вакцинации на территории Свердловской области выявленная доля пневмококка в этиологии внебольничных пневмоний составляла 32,3% среди детей и 11,3% – среди взрослых. Наиболее актуальными и значимыми в развитии внебольничной пневмонии серотипами *S. pneumoniae* были 6 A/B/C/D, 14, 15 A/F и 19F [78]. При серотипировании выделенных назофарингеальных штаммов в г. Барнауле (2011) ведущими серотипами оказались 3 и 19F, суммарная доля которых составляла 75% [74]. Также в серотиповом пейзаже присутствовали серогруппы 6A/B/C/D — 15%, 7A/F — 10%. Анализ серотипов *S. pneumoniae*, проведенный на территории г. Казани, выявил преобладание «вакцинных» вариантов - серотипов 3, 6A (4,3%), 6B (3,4%), 14, 19A, 19F (3,4%) и 23F и одного «невакцинного» штамма 33F (3,4%) [77].

По данным проведенных лабораторных обследований 336 детей с рентгенологически подтвержденной ВП у 14,6% обнаруживался пневмококк в крови. Среди выделенных пневмококков пневмонию с бактериемией вызывал серотип 3 в 14,3% случаев, серогруппа 6 – в 12,2%, серотипы 9V/A, 14, 23F и 10A – в 10,2% [54].

Ежегодные экономические затраты на оказание медицинской помощи пациентам с ВП в США составляют до 10 млрд. долларов, в России в 90-х-2000-х годов – до 15 млрд. рублей [15,71,139]. Несомненна экономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции [41,175]. В США в ходе вакцинации в 2001-2010 гг. 7-валентной пневмококковой вакциной произошло снижение на 32,3% расходов на лечение ОСО, почти в 2 раза сократились расходы на госпитализацию и амбулаторное посещение у детей раннего возраста, болевших пневмонией.

При анализе экономической эффективности введения массовой вакцинации в Монголии была показана ежегодная потенциальная экономия бюджета в размере от 100 000 до 200 000 долларов [110].

По прогнозам А.В. Рудаковой и соавт. (2011) ожидается сокращение прямых затрат на 19,69 млрд и на 37,4 млрд рублей косвенных затрат через 5 лет проведения рутинной плановой иммунизации [86].

Итак, рассмотрев актуальность проблемы пневмококковой инфекции в мировой практике и в отечественном здравоохранении, возникла необходимость оценить систему управления эпидемическим процессом внебольничной пневмонии, как в довакцинальный период, так и на фоне проведения массовой вакцинации.

1.2 Способ управления эпидемическим процессом пневмотропной инфекции – внебольничной пневмонии

Наиболее эффективной системой управления эпидемическим процессом внебольничной пневмонии является система эпидемиологического надзора. Основные направления программы эпидемиологического надзора за внебольничной пневмонией в России разработаны Ю.В. Деминой (2014) и включают прежде всего мониторинг заболеваемости в соответствии с порядком выявления и регистрации случаев внебольничных пневмоний и алгоритмом работы в эпидемических очагах инфекции с эпидемиологическим расследованием эпидемических вспышек [16].

Помимо мониторинга заболеваемости эпидемиологический надзор за ВП предусматривает мониторинг за особенностями патогенов и их циркуляцией, изучение особенностей микроклимата, а также иммунологический мониторинг (контроль проведения иммунизации и изучение напряженности иммунитета у населения) [10,16].

Система эпидемиологического надзора за ВП включает несколько подсистем, в рамках которых предусматривается обработка информации по

следующим направлениям: информационная подсистема, предусматривающая сбор, учет и хранение информации с последующей обработкой и анализом полученной информации; диагностическая подсистема, предусматривающая эпидемиологическую диагностику и эпидемиологический прогноз.

В России рекомендовано проведение селективной иммунизации против пневмококковой инфекции в группах повышенного риска в соответствии с методическими рекомендациями 3.3.1.0027-11 от 20 июля 2011 г. «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*» [44].

В первую очередь, показана вакцинация лиц с наибольшим риском заболеваемости ИПИ: дети в возрасте до 5 лет и взрослые старше 65 лет, пациенты, страдающие иммунодефицитами и имеющие сочетанную хроническую патологию со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, печени и прочее. Подлежат иммунизации дети, имеющие максимальный риск развития пневмококковой инфекции – дети, родившиеся недоношенными или имеющие короткий период грудного вскармливания, реконвалесценты после ОСО, менингита, дети, воспитывающиеся в закрытых детских учреждениях, длительно и часто болеющие дети.

По данным Т.П. Марковой (2006) частота длительно и часто болеющих детей в медицинских организациях России была наибольшей и колеблется от 20 до 65% [43]. Особой группой риска, которым вакцинация является жизненно необходимой, являются недоношенные дети [80].

В России плановая массовая вакцинация детей раннего возраста против пневмококковой инфекции регламентирована Федеральным законом от 21 декабря 2013 г. № 368-ФЗ «О внесении изменения в статью 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. №125н «Национальный календарь плановых профилактических прививок Российской Федерации, календарь профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям».

Главной упреждающей мерой воздействия на пневмококковую инфекцию, по данным ВОЗ (2012), признана вакцинопрофилактика, поскольку применяемые вакцины являются безопасными для детей и взрослых [151].

В настоящее время в России используются две вакцины — полисахаридную (Пневмо-23, Пневмовакс) и конъюгированную (Превенар13, Синфлорикс). Состав и тактика использования этих вакцин различна.

Пневмо-23 (производство Санофи Пастер, Франция) и Пневмовакс (США) представляют собой смесь очищенных капсульных 23 полисахаридов (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) наиболее часто встречающихся серотипов пневмококка. Вакцины соответствуют большинству штаммов пневмококка, циркулирующих на территории Российской Федерации. Уровень специфических антител класса G к 23 серотипам пневмококка после вакцинации достигают максимума к 8 неделе, сохраняясь в течение 5-8 лет.

По данным международных эпидемиологических исследований пневмококки вышеуказанных серотипов вызывают до 90% инвазивных инфекций у взрослых, перекрывают около 80% серотипов пневмококка, выделяемых у здоровых носителей и больных острыми респираторными заболеваниями и 92% серотипов, полученных от больных острыми бронхитами и пневмониями [12,142,155].

Для достижения Т-зависимого иммунного ответа получены конъюгированные вакцины путем конъюгации полисахаридных антигенов с белком-носителем. В настоящее время применяют несколько конъюгированных пневмококковых вакцин, различающихся количеством серотипов пневмококка, входящими в ее состав; белком–конъюгатом; количеством полисахарида для каждого конъюгата.

Превенар 13 (пневмококковая, полисахаридная, конъюгированная, адсорбированная вакцина), которая применяется с 2 месячного возраста, содержит 13 серотипов (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F). Вакцина Превенар 13 пришла на смену конъюгированной вакцине Превенар 7.

Синфлорикс – вакцина, содержащая антигены 10 серотипов *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6В, 7F, 14, 18С, 19F и 23F). Часть полисахаридов вакцины конъюгированы с протеином D бескапсульной *Haemophilus influenzae*, серотип 18С – со столбнячным, а серотип 19F с дифтерийным анатоксином. Вакцина должна создать некоторую невосприимчивость и к *H. influenzae*, вызывающей отит и другую ЛОР-патологию (но не к *H. influenzae* тип b), так же Синфлорикс обладает способностью образовывать антитела к родственным серотипам 6А и 19А [26].

Основным путем снижения заболеваемости пневмококковыми инфекциями, как инвазивными, так и неинвазивными, во всем мире признана универсальная вакцинация населения [113,114,142]. До введения ПКВ в программы иммунизации заболеваемость ИПИ у детей в возрасте младше 5 лет колебалась от 17,1 до 94,7 случаев на 100 000 детей, причем самая высокая заболеваемость наблюдалась в Северной Америке, а самая низкая - в европейских странах [146].

Проведенное клиническое исследование в США среди детей (2000), вакцинированных 7-валентной ПКВ, установило четкую тенденцию к снижению инвазивной пневмококковой инфекции среди детей младше 2 лет. Уровень заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекцией в 2001 г. снизился на 69% по сравнению с показателем заболеваемости 1998 г. При этом заболеваемость ИПИ, обусловленная вакцинными серотипами, существенно уменьшилась – на 78% [117,125].

После введения ПКВ13 в США уже через 3 года снизилось на 21% количество госпитализаций по поводу пневмоний без учета уточнения этиологии среди детей младше 2 лет. При этом, ПКВ13 повлияло и на уровень заболеваемости отитами. Частота отитов любой этиологии снизилась на 35%, частота отитов пневмококковой этиологии – на 53% [115,139,166].

Проведенное клиническое исследование в США (2000-2010 гг.) установило, что внедрение пневмококковой конъюгированной вакцины оказало и популяционный эффект, снижая уровень заболеваемости среди взрослых. Так, в период 1998—2001 гг. частота ИПИ снизилась на треть у молодых взрослых и на 18% среди людей старше 65 лет [117,140,141].

Франция была первой европейской страной, которая ввела вакцинацию против пневмококковой инфекции (2003 год), частота внебольничной пневмонии к 2014 году по данным R. Cohen et al (2016), снизилась на 32% [109,157].

В Великобритании после введения в 2006 году иммунизации против пневмококковой инфекции в календарь профилактических прививок уровень общей заболеваемости ИПИ через 10 лет снизился на 37%. Частота ИПИ у детей в возрасте до 5 лет оставалась стабильной с 2013 года [136].

В Дании в национальные программы иммунопрофилактики введение ПКВ с 2000 по 2013 гг. привело к снижению уровня общей смертности среди населения в целом с 3,4 до 2,4 на 100 тысяч (на 28%) [12].

В Швеции к 2012 году введение ПКВ13 так же снизило на 21% количество госпитализаций при пневмонии любой этиологии [96].

В Китае до введения ПКВ уровень носительства пневмококка самый высокий был среди детей, посещающих детские сады (25,8%) и уменьшался с возрастом. Заболеваемость пневмониями резко снизилась на 14,1% в период вакцинации ПКВ7, резко снизился уровень резистентности пневмококка к пенициллину среди детей. Наиболее часто выделялись серотипы 19F, 6A и 23F [80,129,183].

Внедрение пневмококковой конъюгированной вакцины повлияло и на уровень ИПИ, обусловленных антибиотикорезистентными штаммами, снизив их частоту на 35% среди детей младше 2 лет [53,100,105,112,118,149,179].

В Екатеринбурге, по данным А.В. Сомовой и соавт. (2016), чаще всего (в 79,9%) пневмонию вызывали серотипы 3, 6A/B/C, 9V/A, 14, 15A/F, 19F, 23F [75]. При внебольничной пневмонии серотипы пневмококка соответствовали вакцинным штаммам ПКВ10 на 67,27%, ПКВ13 – 76,36%. Коэффициент эпидемиологической эффективности в отношении внебольничной пневмонии неустановленной этиологии составил 48,7%. При этом, наибольшая профилактическая эффективность (54,8%) имела место среди детей, вакцинированных на первом году жизни [78].

Сравнительная оценка безопасности применения ПКВ 13 установила, что данная вакцина не более реактогенна, чем ПКВ 7. Выраженная болезненность в месте инъекции была выявлена, соответственно, у 8,4, 1,8 и 4,6% привитых 1, 2 и 3-й дозой ПКВ13, в сравнении с 5,6, 8,5 и 6,0% после введения ПКВ 7. Повышение температуры до 38-39,9°С наблюдалось соответственно у 19,4, 25,4 и 22% привитых ПКВ 13 и 17,3, 28,1 и 21,3% - ПКВ 7 [12].

В 2009-2011 гг. на фоне использования ПКВ10 и ПКВ13 изменился серотиповой пейзаж. При использовании ПКВ13 отмечено снижение серотипов 1,3, 6А, 7F и 19А. В США снижение уровня заболеваемости острыми средними отитами, обусловленными штаммами, входящими в состав применяемой вакцины, произошло преимущественно за счет серотипа 19А [103].

Пневмококки 24F, 22F, 8 и 15А чаще выделяются на фоне использования ПКВ13 [121]. Применение ПКВ10 привело к преобладанию серотипов 3 и 19А. Серотип 19А стал преобладающим возбудителем в странах, использовавших ПКВ7 при плановой вакцинации младенцев и в странах, реализующих селективную стратегию иммунизации населения (в России, Китае, Индии). Этот серотип способен быстро развивать антибиотикоустойчивость [170]. Защитный уровень антител к этому серотипу не достигается при использовании ПКВ10, поэтому в странах, использующих ПКВ7 и ПКВ10, увеличились случаи носительства серотипа 19А и выросла заболеваемость ИПИ не только среди непривитых, но и среди вакцинированных [131,132,170].

Установлено, что при неоптимальном соблюдении графика вакцинации популяционный эффект развивается позже и может быть слабо выражен [12,123,127,135,137].

Введение конъюгированных пневмококковых вакцин повлияло и на этиологию пневмоний в целом. До введения ПКВ в исследовании 2004 года I.C.Michelow at al (2004) при обследовании госпитализированных детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией у 60% выявлялись бактерии, из них на *пневмококк* приходилось 73%, вирусы были обнаружены у 45% детей [143,163].

В эру применения конъюгированных вакцин в Соединенных Штатах было проведено многоцентровое популяционное исследование Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) (2010 – 2012 гг.). Более чем у 70% детей были идентифицированы различные вирусы, в то время как бактерии были выявлены только у 15% детей. Наиболее распространенными вирусными патогенами были респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, метапневмовирус и аденовирус. *Streptococcus pneumoniae* был обнаружен только у 4% детей. В этиологической структуре заболевших детей наиболее часто начала выделяться *Mycoplasma pneumoniae*, доля которой составила 8%, у детей школьного возраста до 19%, и в целом среди детей до 5 лет – 3%. При этом среди 19% детей в исследовании возбудитель не был идентифицирован [130,139].

Для снижения заболеваемости пневмонией в России целесообразно проводить иммунизацию детей и взрослых пневмококковой вакциной, показавшей свою высокую эпидемиологическую эффективность.

1.3 Эффективность применения пневмококковых вакцин среди недоношенных детей как особой группы риска пневмококковой инфекции

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2015), ежегодно около 15 млн детей рождается раньше срока [191]. Благодаря появлению современных перинатальных технологий в лечении недоношенных детей произошло существенное увеличение выживаемости новорожденных. Недоношенные, в первую очередь, маловесные дети составляют значительную долю непривитых или несвоевременно привитых детей [39,49,80,85,158].

В результате сокращения сроков гестации иммунная система недоношенного ребенка отличается незрелостью. Так, у них снижена антигенпрезентирующая способность дендритных клеток и макрофагов. Так же у недоношенных детей на силу иммунного ответа влияет сниженная выработка

противовоспалительных цитокинов, которая с возрастом усиливается как и у доношенных детей [52]. В исследованиях Б.Т. Чариповой и соавт. (2012) у детей с ЭНМТ выявлена лейкопения за счет снижения числа зрелых клеток, которая часто сопровождалась выраженной нейтропенией [49]. В работах В.М. Студеникина (2015) при ГВ 34-36 недель у детей сформированы популяции Т и В клеток, однако у 20% лимфоцитов возможна коэкспрессия CD36+/CD1+, CD38+/CD71. При ГВ 28-33 недели клеточные популяции сформированы, но в неонатальном периоде имеет место значительный процент малодифференцированных субпопуляций лимфоцитов. Обычно к концу первого месяца жизни происходит нормализация экспрессии и снижение количества малодифференцированных субпопуляций [80]. Среди недоношенных детей снижен иммунный ответ на введение Т-зависимых антигенов. Они чаще отвечают выработкой специфических IgM-антител с медленным переключением на IgG-ответ [59]. В первые месяцы жизни у недоношенных детей число циркулирующих CD4(+)CD45RO(+) клеток памяти и CD4(+)CD69(+)IFN-(+) клеток меньше, чем у доношенных того же возраста. Иммунный ответ у недоношенных направлен в сторону Th2 реакций [80]. В 2-3 месяца число лимфоцитов Т и В клеток, соотношение CD4/CD8 уступает таковым у детей, родившихся в срок [80].

По данным Y. Li и соавт. (2005) недоношенные дети имели значительно более высокий процент CD3 + и CD4 + Т - клеток и соотношение CD4 + / CD8 + ($p < 0,05$) и значительно более низкий процент CD8 + и CD19 + Т - клеток и клеток НК ($p < 0,05$), по сравнению с доношенными детьми. Абсолютные подсчеты общего количества лимфоцитов, CD3 +, CD4 +, CD8 + и CD19 + Т - клеток, а также НК у недоношенных были значительно ниже, чем у доношенных детей ($p < 0,05$). Недоношенные дети показали значительно более низкие концентрации сывороточного IgG, чем доношенные дети ($p < 0,05$), в то время как никаких существенных различий в концентрации сывороточного IgA и IgM не наблюдалось [106].

На иммунный ответ недоношенных детей влияют применение стероидов при бронхолегочной дисплазии, переливание препаратов крови, введение

иммуноглобулинов [22,80,161,162]. Среди новорожденных, родившихся до 32-й недели гестации, снижен уровень материнских специфических антител-IgG к пневмококку, полученных путем трансплацентарного переноса, что тем самым вызывает снижение уровня нейтрализующих материнских антител на некоторые вакцины [148], а также объясняет более сильный ответ на введение бустерной дозы для инактивированных вакцин на 2-м году жизни, чем при использовании курсов вакцинации на первом году жизни. Специфический иммунитет у недоношенных детей снижен, так как рецепторы Т и В лимфоцитов у них имеют меньше разнообразия [80].

Интенсивная терапия дыхательных расстройств, особенно у глубоко недоношенных, предрасполагает к БЛД. Развивающаяся при БЛД системная воспалительная реакция нарушает формирование альвеол, в результате потребность в кислороде сохраняется длительно, иногда более 28 суток, развивается бронхообструктивный синдром, дыхательная недостаточность. Специфические нарушения видны на рентгенограмме легких. Регресс клинических признаков происходит лишь к 6-12 месяцам жизни [8,9,48].

БЛД формируется у всех недоношенных детей при сроке гестации менее 28 недель, реже у детей с гестационным возрастом более 28 недель (28-30 недель – у 40%, более 30 недель – у 4%) [8].

Среди детей с БЛД вне обострения заболевания при исследовании назофарингеальных мазков с помощью полимеразной цепной реакции, инфицирование пневмококком достигает 12,6% [9,119,122,187]. Среди инфицированных детей более часто развиваются тяжелые обострения, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью.

Установлено, что пневмококковые конъюгированные вакцины безопасны даже для глубоконедоношенных детей [164]. После вакцинации некоторыми авторами отмечены учащение эпизодов апноэ (сопровождающихся брадикардией или без нее) и десатурацией. Так, по данным А.К. Furck и соавт. (2004), из 473 недоношенных с весом менее 1500 грамм при вакцинации в гестационном возрасте 31,5-48,3 недели лишь у 10% детей участились эпизоды апноэ, а

лихорадка и местные реакции были отмечены у 2,8% вакцинированных ПКВ7 [124].

В результате вакцинации 138 недоношенных детей (ГВ 28-36 недель, в возрасте старше 42 дней) в отделении новорожденных M.Wilińska и соавт.(2005) апноэ развилось у 6 новорожденных (4%), а нарушения активности наблюдались у 13 новорожденных (10%). Возникновение апноэ после вакцинации положительно коррелировало с длительностью ИВЛ и возникновением поздней инфекции [160].

Важно начинать вакцинацию детей в отделениях патологии новорожденных, поскольку недоношенные дети подвергаются особому риску пневмотропных инфекций. Анализ профилактической эффективности применения ПКВ13 среди недоношенных детей A.M. Navar-Boggan и соавт. (2012) при наблюдении за 490 детьми, привитыми в отделении интенсивной терапии в возрасте старше 53 дней, установил, что вакцинация детей не влияет на продолжительность госпитализации и не приводит к повышению риска возникновения сепсиса [159].

Оценка иммунологической эффективности применения ПКВ7 у детей, рожденных с массой тела менее 1500 г с перенесенным сепсисом и без сепсиса J.L. Wynn и соавт. (2014) установили, что уровень антител 0,35 мг/мл имел место у детей, получивших полный курс вакцинации [102].

Ewa Szynczewska и соавт. (2002), проводя оценку поствакцинального иммунного ответа выявили возникновение побочных эффектов в группе недоношенных детей при вакцинации 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (n=40 недоношенных) по схеме (2, 4, 6 и 16 месяцев). Оценку уровня специфических антител к пневмококку проводили до вакцинации, через 4 недели после первичного введения, до и через 4 недели после бустерной дозы. Добровольцы в ходе клинического исследования были разделены на 2 группы: группа I - 19 детей, рожденных до 30-й недели беременности, II группа - 21 детей, рожденных между 30-й и 34-й неделями гестации. Большинство обследованных детей достигло защитного уровня специфических антител к

пневмококку более 0,35 мг/мл. Среди привитых детей не обнаружено никаких серьезных поствакцинальных осложнений и необычных реакций на вакцинацию [172].

Н. Shinefield и соавт. (2000), изучая профилактическую эффективность, иммуногенность и безопасность семивалентной конъюгированной вакцины среди недоношенных детей по сравнению с доношенными с нормальной массой тела (n=1756 младенцев с массой тела 750-2500 г - недоношенные с ОНМТ и 4340 детей, рожденных на сроке 32-38 недель гестации - группа недоношенных) пришли к заключению. ПКВ 7 характеризовалась высокой иммуногенностью как среди детей с ОНМТ, так и среди группы недоношенных детей. Лихорадка и местные реакции после вакцинации были схожи в обеих группах, чаще отмечалась гиперемия и отек среди детей с ОНМТ, среди привитых недоношенных детей чаще отмечался отек в месте инъекции после 3 дозы [116,134].

Оценка иммунологической эффективности применения 7-валентной пневмококковой вакцины среди недоношенных детей, проведенная в ходе клинического исследования D. Baxter и соавт.(2008), установила, что защитный уровень специфических антител к пневмококку был значительно ниже по сравнению с доношенными детьми [180].

При оценке влияния вакцинации среди привитых недоношенных детей против пневмококковой инфекции в проведенном клиническом исследовании Р.А.Соорег и соавт. (2008) установлено, что всего 23 ребенка госпитализировано с апноэ, из которых 19 при рождении весили менее 1500 г и рожденные в срок менее 37 недель гестации при наличии неонатальных неврологических осложнений. При этом у десяти из 11 детей апноэ возникло в течение 72 ч после иммунизации и было связано с вакцинацией [101].

В открытом многоцентровом клиническом исследовании при анализе применения ПКВ 13 по схеме иммунизации в 2, 3, 4 и 12 месяцев, проведенном F.Martinón-Torres и соавт. (2018), при наблюдении 200 недоношенных в возрасте от 42 до 98 дней (n=100, средняя масса при рождении $1,5 \pm 0,5$ кг; здоровые, n=100,

масса при рождении $3,3 \pm 1,4$) при одновременном введении с обычными вакцинами в рамках стандартного календаря профилактических прививок получены следующие результаты: в крови большинства добровольцев концентрация специфических антител-IgG к пневмококку более 0,35 мкг/мл для всех серотипов достигала более 85% после введения трех доз вакцины (за исключением недоношенных новорожденных для серотипа 5, 6А и 6В) и более 97% после того, как ввели 4 дозу (за исключением серотипа 3). Недоношенные дети имели более низкие концентрации специфических IgG-антител к пневмококку по сравнению с доношенными новорожденными. Однако защитный уровень (средняя геометрическая титров специфических IgG-антител к пневмококку) достигал после бустерной дозы и оказался одинаковым для всех серотипов. Вакцина ПКВ 13 характеризовалась хорошей переносимостью независимо от гестационного возраста [108,177].

В г. Иркутске (2013) было привито более 700 детей в возрасте от 2-24 месяцев ПКВ 13 – недоношенных с врожденными пороками сердца, с бронхолегочной дисплазией. В 65% случаев вакцину совмещали с другими вакцинами календаря профилактических прививок. При оценке уровня побочных проявлений после иммунизации среди привитых детей (n=193) вакциной ПКВ13 одновременно с другими вакцинами – пентаксим, гепатит В, полиомиелитная вакцина было установлено отсутствие серьезных реакций. Частота обычных (общих) поствакцинальных реакций составила 4%, местных реакций не зарегистрировано. В ходе динамического наблюдения в течение 1,5 лет у привитых детей не было зарегистрировано ни одного случая менингита, пневмонии, острого среднего отита и эпизодов бронхообструктивного синдрома [23].

Проведенное изучение безопасности и профилактической эффективности применения ПКВ13 среди детей с различной степенью недоношенности (n=2443 детей) в г. Санкт-Петербурге (2015), выявило отсутствие существенных статистических различий в течении поствакцинального периода у доношенных и недоношенных детей [54].

Оценка профилактической эффективности применения ПКВ13 среди недоношенных с БЛД, К.А. Казаковой и соавт. (2018) при наблюдении за привитыми детьми (n=32, средний возраст которых на момент определения первичного серологического статуса составил $13,3\pm 1,3$ месяцев, на момент вакцинации $15,2\pm 1,5$ месяцев, средний гестационный возраст $28,7\pm 0,8$ недель, масса тела при рождении 1225 ± 180 г.) выявлено у 100% детей с БЛД до вакцинации отсутствие защитного титра специфических IgG-антител к *S.pneumoniae*, составив в среднем $0,2\pm 0,034$ мг/л. После вакцинации уровень специфических антител к *S. pneumoniae* через 1 месяц достигал $12,9\pm 2,34$ мг/л. При этом концентрация специфических IgG-антител к *S. Pneumoniae* превышала защитный уровень у всех обследованных пациентов (100%) [56].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют об актуальности проблемы пневмококковой инфекции для всех регионов России и требуется дальнейшее изучение проблемы по следующим направлениям:

- проведение углубленного изучения уровня заболеваемости внебольничной пневмонии при осуществлении селективной и массовой тактики вакцинации детей с оценкой их экономической эффективности;

- научное обоснование необходимости вакцинации недоношенных детей и подтверждения безопасности, иммуногенности и побочных проявлений после иммунизации при применении пневмококковой конъюгированной тринадцативалентной вакцины среди недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и дальнейшее проспективное наблюдение за привитыми.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Материалы

Материалы исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Материалы исследования

№ п/п	Наименование материалов	Годы	Объект исследования и количество наблюдений	Задачи исследования
1	2	3	4	5
1.	Учетно-отчетная документация:			
1.1	Официальные данные заболеваемости пневмониями территориального органа федеральной службы государственной статистики	2003 - 2018 гг.	Статистические годовые отчетные формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о заболеваемости пневмониями» (за 16 лет)	Анализ динамики и интенсивности заболеваемости пневмониями населения г. Перми
1.2	Сведения официально регистрируемой заболеваемости пневмониями детей до 14 лет г. Перми, госпитализированных в стационары, территориального органа федеральной службы государственной статистики	2004 - 2018 гг.	Статистические годовые отчетные формы федерального статистического наблюдения №14 «Сведения о заболеваемости пневмониями, госпитализированных в стационары» (за 15 лет)	Анализ динамики и интенсивности заболеваемости пневмониями детей до 12 месяцев и детей 0-14 лет, из числа госпитализированных, в стационары г. Перми
1.3	Данные официальной статистики смертности детей до 14 лет г. Перми от пневмоний территориального органа федеральной службы государственной статистики	2003 - 2018 гг.	Статистические годовые отчетные формы федерального статистического наблюдения №С51 «Сведения о смертности от пневмоний» (за 16 лет)	Анализ динамики смертности от пневмоний среди детей первого года жизни и детей до 14 лет г. Перми

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5
1.4	Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам территориального органа федеральной службы государственной статистики федерального статистического наблюдения	2015 - 2017 гг.	Статистические годовые отчетные формы федерального статистического наблюдения № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (за 3 года)	Анализ динамики численности родившихся доношенных и недоношенных детей
1.5	Сведения о деятельности отделения катамнеза		Годовые отчетные формы отделения катамнеза (3 года)	Анализ структуры первичной заболеваемости среди недоношенных детей с БЛД
1.6	Данные об официально регистрируемой заболеваемости населения г. Перми ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае»	2011-2018 гг.	Статистические годовые отчетные формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных заболеваниях» (за 8 лет)	Анализ проявлений заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей первого года жизни, неорганизованных и организованных детей в возрасте 3-6 лет, 7-14 лет, от 0-14 лет, взрослых и населения в целом
1.7	Сведения об официально регистрируемой вспышечной заболеваемости внебольничной пневмонии по г. Перми ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае»	2011-2018 гг.	Рабочий журнал регистрации неединичной заболеваемости внебольничной пневмонии (за 8 лет)	Анализ проявлений вспышечной заболеваемости внебольничной пневмонии в организованных детских коллективах
1.8	Данные о количествекупаемых вакцин и количестве привитых Министерства здравоохранения Пермского края	2011-2014 гг.	Рабочий журнал регистрации купленных вакцин и количестве привитых (за 4 года)	Оценка состояния привитости детей против пневмококковой инфекции

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5
1.9	Сведения об охватах профилактическими прививками против пневмококка детей и взрослых г. Перми ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае»	2015-2018 гг. (4 года)	Статистические годовые отчетные формы федерального статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» (за 3 года), № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (за 3 года)	Оценка состояния привитости населения против пневмококковой инфекции и эффективности проводимой иммунизации детей 2 года 11 мес. 29 дней
1.10	Электронные базы данных: Региональная информационно-аналитическая медицинская система «ПроМед»	2015-2017 гг.	Медицинские карты стационарного больного ф. 003/у в количестве 3388 шт. и 406 карт профилактических прививок (форма 063/у) привитых лиц (однократное введение ПКВ13 у 303 детей, двукратное введение – 103)	Оценка клинических проявлений внебольничной пневмонии у детей, пролеченных в педиатрических стационарах г. Перми
2.	Учетно-отчетная документация ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница»:			
2.1	Данные о количестве пролеченных больных с внебольничными пневмониями	2011-2018 гг.	Статистические годовые отчетные формы федерального статистического наблюдения № 14 «Сведения о заболеваемости пневмониями, госпитализированные в стационары» (за 8 лет)	Оценка среднегодового количества госпитализированных больных с внебольничной пневмонией

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5
2.2	Сведения о деятельности педиатрического отделения	2011-2018 гг.	Годовые отчетные формы «Сведения об основных показателях работы педиатрического отделения» (за 8 лет)	Анализ клинических проявлений и степени тяжести, возрастнo-этиологической структуры заболевших внебольничной пневмонии
2.3	Карта стационарного больного ф. 003/у педиатрического отделения	2011-2018 гг.	Карта стационарного больного ф. 003/у в количестве 2463 шт. (за 8 лет)	Анализ клинических проявлений внебольничной пневмонии на основании клинико-лабораторных данных: анамнеза, жалоб, клинических проявлений и инструментальных методов исследования внебольничной пневмонии
3.	Результаты исследований по оценке реактогенности и иммуногенной активности вакцины ПКВ 13 (серия Н 36604) у привитых недоношенных детей с БЛД (первая группа) и непривитых недоношенных детей с БЛД (вторая группа)	2014-2015 гг.	29 детей (первая группа), 29 детей (вторая группа) (2 года)	Оценка реактогенности и изучение иммуногенной активности вакцины ПКВ 13 среди привитых против пневмококковой инфекции недоношенных детей с БЛД (основная группа) в сравнении с непривитыми недоношенными детьми с БЛД (группа сравнения)
3.1	Первичная документация: Дневники наблюдения	2014-2015 гг.	58 экземпляров (за 2 года)	Оценка уровня побочных проявлений после иммунизации
3.2	Электронные базы данных: Единая информационно-аналитическая система здравоохранения Пермского края «ПроМед»	2015-2017 гг.	Медицинские карты стационарного больного ф. 003/у в количестве 58 шт.	Сравнительная оценка профилактической эффективности среди привитых и не привитых недоношенных детей с БЛД

Продолжение Таблицы 1

3.3	<p>Сыворотки крови недоношенных детей с БЛД, привитых и не привитых, против пневмококковой инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перед вакцинацией • после вакцинации 	2014-2015 гг.	<p>58 проб сывороток крови</p> <p>58 проб сывороток крови</p>	<p>Определение в сыворотке крови исходного общего уровня специфических антител-IgG к полисахаридам <i>Streptococcus pneumoniae</i>, входящих в состав ПКВ-13</p> <p>Определение в сыворотке крови концентрации общего уровня специфических антител-IgG к смеси полисахаридов <i>Streptococcus pneumoniae</i> через 28 дней</p> <p>Исследования проводились на базе лаборатории ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (г. Москва)</p>
4.	Изоляты пневмококков, выделенные от больных детей с острой респираторной инфекцией	2014-2018 гг.	91 образец (5 лет)	Штаммы пневмококков получены на базе лаборатории ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», ФГБУЗ «Пермский клинический центр», ФМБА России, серотипированы в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России (г. Санкт-Петербург)
5	Диагностические средства:			
5.1	Иммуноферментная тест-система (ИФТС) ВНИИ «Медполимер», производства г.Москва сорбировали ПКВ13 для определения общего уровня специфических антител-IgG к смеси полисахаридов <i>Streptococcus pneumoniae</i>		Инструкция по применению тест-системы ВНИИ «Медполимер»	Определение в сыворотке крови общего уровня специфических антител-IgG к смеси полисахаридов <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Окончание Таблицы 1

1	2	3	4	5
6.	Иммунобиологические лекарственные препараты:			
6.1	Пневмококковая полисахаридная конъюгированная, адсорбированная, семивалентная вакцина для профилактики пневмококковых инфекций, производства Вайет (США), Бакстер (США), Пфайзер (Ирландия)		Инструкция по применению вакцины ПКВ 7	Вакцина ПКВ 7 представляет собой стерильную суспензию для внутримышечного введения в область переднебоковой поверхности бедра (детям до 2-х лет) или в дельтовидную мышцу плеча (лицам старше 2-х лет) в дозе 0,5 мл. В 1 дозе суспензии в шприце вакцины содержатся капсулярные полисахариды 7 серотипов пневмококка (по 2 мкг).
6.2	Пневмококковая полисахаридная конъюгированная, адсорбированная, тринадцативалентная вакцина для профилактики пневмококковых инфекций, производства Вайет (США), Бакстер (США), Пфайзер (Ирландия), ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия)		Инструкция по применению вакцины ПКВ13	Вакцина ПКВ 13 представляет собой стерильную суспензию для внутримышечного введения в область переднебоковой поверхности бедра (детям до 2-х лет) или в дельтовидную мышцу плеча (лицам старше 2-х лет) в дозе 0,5 мл. В 1 дозе суспензии в шприце вакцины содержатся капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка (по 2,2 мкг).
6.3	Пневмококковая поливалентная полисахаридная вакцина производства SANOFI PASTEUR, S.A. (Франция)		Инструкция по применению вакцины ППВ 23	Вакцина ППВ 23 представляет собой стерильную суспензию для внутримышечного введения, 1 доза содержит каждого серотипа по 25 мкг очищенный полисахарид S.pneumoniae 23 серотипов.

2.2 Методы

2.2.1 Эпидемиологический метод исследований

Эпидемиологический (описательно-оценочный) метод исследования использовался для изучения многолетней динамики заболеваемости пневмониями в различные периоды вакцинопрофилактики – довакцинальный, селективной и массовой вакцинации с определением выраженности *многолетней эпидемической тенденции* путем расчета среднегодового темпа (Т) по методу В.Д. Белякова и *цикличности* (определение амплитуды колебаний и продолжительности циклов) [28,63]. Заболеваемость ВП изучалась в отдельных возрастных группах и среди населения в целом в различные периоды вакцинопрофилактики (селективной и массовой вакцинации). При этом динамика смертности от пневмоний детей первого года жизни и до 14 лет оценивалась по данным статистической формы С51 федерального наблюдения «Сведения о смертности от пневмоний» за период 2003–2017 гг. (2003 г. — год введения статистической формы).

Помесячная динамика заболеваемости внебольничной пневмонии исследована в отдельных возрастных группах: дети до 1 года, 3-6 лет, 7-14 лет, 0-14 лет, население в целом с расчетом верхнего предела круглогодичной заболеваемости и сезонных колебаний заболеваемости в периоды селективной и массовой вакцинации. Рассчитан индекс и коэффициент сезонности за анализируемый период по методике И.П. Палтышева и А.Н. Герасимова [55];

Распределение заболеваемости среди различных возрастных групп населения осуществлялось с расчетом экстенсивных (в процентах) и интенсивных (на 100 тыс.) показателей на основании данных о численности возрастных и социальных групп населения Пермьстата за 2003-2018 гг.

Неединичная заболеваемость (2 и более случаев) в детских дошкольных и школьных учреждениях изучена по данным официальной статистики в случае

выделения *S.pneumonia* из мокроты при бактериологическом исследовании первых двух случаев внебольничной пневмонии в возникших очагах инфекции.

Экспериментальные эпидемиологические исследования применяли для оценки профилактической эффективности и побочных проявлений после иммунизации вакцинами ПКВ 7 и ППВ 23 детей в возрасте с 2 до 5 лет в группе риска развития тяжелых пневмококковых инфекций (длительно и часто болеющие дети). В период селективной иммунизации в исследовании приняли участие 305 детей. Группы наблюдения – основная и группа сравнения – сформированы методом случайной выборки, в качестве единицы выборки взят 1 ребенок. При этом в обеих группах: основной и группе сравнения, было предусмотрено еще 2 подгруппы наблюдения: здоровых детей и детей из группы часто и длительно болеющих. Основную группу составили дети, привитые вакциной ПКВ7 (95 здоровых детей и 30 детей из группы ДЧБ) и вакциной ППВ 23 (45 детей – ДЧБ). В группу сравнения входили дети, не получившие вакцину против пневмококковой инфекции (100 здоровых детей и 35 детей из группы ДЧБ). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и состоянию здоровья (Таблица 2, 3).

Таблица 2 – Характеристика по полу привитых и непривитых детей в возрасте 2-5 лет (абс. число, %)

Группы наблюдения	Пол			
	Мальчики		Девочки	
	абс.	%	абс.	%
Привитые здоровые дети	43	45,0	52	55,0
Привитые ПКВ 7 дети из группы ДЧБ	12	40,0	18	60,0
Привитые ППВ 23 дети из группы ДЧБ	24	53,0	21	47,0
Непривитые здоровые дети	55	55,0	45	45,0
Непривитые дети из группы ДЧБ	17	48,5	18	51,5

Таблица 3 – Состояние здоровья детей в группах привитых и непривитых детей (абс. число, %)

	Привитые						Непривитые			
	Здоровые		ДЧБ ПКВ 7		ДЧБ ППВ 23		Здоровые		ДЧБ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анемия	28	29	5	16	3	7	26	26	8	23
Гипотрофия	8	8	2	7	1	2	5	5	1	3
Хронические заболевания ЛОР – органов	7	7	7	23	14	31	6	6	8	23
Атопический дерматит	30	32	13	43	11	24	36	36	10	29
Аллергический ринит	2	2	3	10	12	27	1	1	3	9
Заболевания и морфофункциональные отклонения нервной системы	26	27	10	33	8	18	30	30	9	26
Хроническая патология мочевыделительной системы	23	24	7	23	8	18	21	21	10	29
Хронические вирусно-бактериальные инфекции (ВПГ, ЦМВИ, хламидии)	13	14	14	47	20	44	14	14	10	29

Профилактическую эффективность иммунизации вакцинами ПКВ 7 и ППВ 23 против пневмококковой инфекции определяли путем сопоставления уровней заболеваемости в основной и контрольной группе и расчета индекса эффективности (соотношения заболеваемости среди привитых и не привитых с определением коэффициента эпидемиологической фактической защищенности (Е) по формуле: $E=100 \times (\beta - \alpha) / \beta$ (в процентах), где α – заболеваемость среди привитых; β – заболеваемость среди непривитых. При этом рассчитан коэффициент антибактериальной нагрузки (средняя кратность использования антибиотика одним ребенком в месяц) для оценки тяжести острых респираторных инфекций в основной группе и группе сравнения. Медицинское наблюдение за привитыми детьми осуществлялось в течение одного года до вакцинации и через год после иммунизации.

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

Влияние вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции на развитие эпидемического процесса внебольничной пневмонии неустановленной этиологии в 2015-2017 гг. оценивалось в возрасте 1 год 11 месяцев 29 дней среди привитых по схеме «2+1», включая 1 вакцинацию и ревакцинацию и не привитых детей. При этом определены количественные параметры (в показателях на 100 000 детей) изменения заболеваемости внебольничной пневмонии среди детей с учетом привитости на 100 тысяч детей – суммарного объема проведенных профилактических прививок среди детей в периоды селективной и массовой вакцинации. Данные о вакцинации привитых детей против пневмококковой инфекции получены из электронных медицинских карт единой информационно-аналитической системы «ПроМед».

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 ЭНМТ (n=214) и детей с ОНМТ (n=406).

Оценка профилактической эффективности, безопасности, иммуногенной активности и побочного проявления после иммунизации ПКВ13 недоношенных

детей с БЛД проведена в *экспериментальных эпидемиологических исследованиях* в условиях проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения (2015–2017 гг.). 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). Группу сравнения (n=29) составили недоношенные дети с БЛД, не получившие вакцину (вторая группа). Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, половому признаку, срокам иммунизации и состоянию здоровья. Для сравнительной оценки побочных проявлений после вакцинации недоношенными детьми с БЛД с двухмесячного возраста была сформирована вторая группа сравнения (третья группа) — привитые здоровые доношенные дети (n=30). По данным «История развития ребенка» формы 112/у (n=58) проведено изучение перинатального анамнеза детей с БЛД с оценкой клинических факторов риска. Для иммунизации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией использовалась вакцина Превенар 13 с двухмесячного возраста по схеме «3 + 1». Критерии включения: гестационный возраст менее 32 нед при рождении; отсутствие противопоказаний к введению ПКВ13, по схеме «3+1», предусмотренных инструкцией по применению; наличие письменного информированного согласия родителей на профилактическую прививку. Вакцину ПКВ 13 в дозе 0,5 мл вводили внутримышечно в область переднебоковой поверхности бедра в соответствии с инструкцией по применению препарата [25].

Безопасность вакцины ПКВ 13 оценивали в ходе динамического наблюдения за недоношенными детьми с БЛД, получивших (n=29) и не получивших (n=29) препарат по показателям общеклинических лабораторных данных - до и после иммунизации (на 28-й день).

Иммуногенную активность вакцины оценивали на основании определения методом ИФА в парных сыворотках крови (до и через 28 дней после вакцинации) общего уровня специфических антител-IgG (АТ-IgG) к полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* (у.е. на 1 мл), входящих в состав ПКВ13. Рассчитывали среднее геометрическое титров (СГТ) общего уровня АТ-IgG, *уровень*

сероконверсии (процент лиц с 4-кратным приростом антител после введения препарата) и *фактор сероконверсии* (кратность прироста специфических Ig G после вакцинации). Защитным титром считался индивидуальный уровень антител к *S. pneumoniae* 0,2 у.е. на 1 мл и выше [38].

Уровень побочных проявлений после иммунизации оценивали по результатам активного наблюдения за привитыми в течение 28 дней после вакцинации, аналогично фиксируя их в дневниках наблюдения и сертификатах профилактических прививок ф.157/у-93.

Профилактическую эффективность вакцины ПКВ13 изучали по количеству случаев заболевания внебольничной пневмонии и отитами в группе привитых и не привитых лиц через 12 месяцев после вакцинации и через 3 года после иммунизации по количеству случаев внебольничной пневмонии.

Экономический анализ результатов вакцинопрофилактики произведен по методу снижения «затрат» [90] с расчетом экономической эффективности различных стратегий иммунизации детей против пневмококковой инфекции – селективной и массовой, реализованных соответственно в 2011-2014 и 2015-2018 гг.

Затраты на иммунизацию против пневмококковой инфекции при разных стратегиях иммунизации определялись путем оценки проведенной вакцинопрофилактики как мероприятия с расчетом прямых общих медицинских затрат [46]. Общие прямые медицинские затраты включали стоимость лекарственных иммунобиологических препаратов (ЛИБП) с учетом числа доз применяемых пневмококковых вакцин (в период селективной иммунизации - использовались вакцины ПКВ 7 и ПКВ 13, ППВ 23, в период проведения массовой вакцинации – ПКВ 13), затраты медицинских организаций на введение профилактических прививок, на оказание стационарной (в период 2011-2018 гг. в среднем 70% заболевших внебольничной пневмонией были госпитализированы в стационары) и амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с пневмонией, лечение нежелательных реакций, связанных с вакцинацией (общий уровень поствакцинальных реакций составлял 4,4%). Экономические затраты были

рассчитаны по существующим тарифам на оказание специализированной и амбулаторно-поликлинической помощи [84].

2.2.2 Клинический метод исследований

В период с 2012 по 2018 гг. в педиатрическом отделении ГБУЗ ПК «Пермская детская клиническая больница» пролечено 2463 больных с диагнозом «внебольничная пневмония» (J12 – J18), который во всех случаях был подтвержден рентгенологически. Из них 1356 – лица мужского пола ($55,1 \pm 3,0$ %) и 1107 – лица женского пола ($44,9 \pm 3,0$ %) в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Для изучения основных клинических проявлений внебольничной пневмонии проводилось комплексное обследование детей, которое включало клинические динамическое обследование с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи при пневмониях средней и тяжелой степени тяжести, утвержденных приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1658н "Стандарт специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести", от 9 ноября 2012 г. №741н "Стандарт специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями". Клиническими рекомендациями «Внебольничная пневмония у детей» 2015 г., разработанными Российским респираторным обществом под руководством академика РАМН, профессора А.Г. Чучалина [40].

Клиническое обследование заболевших детей с диагнозом «внебольничная пневмония» включало: анализ жалоб, анамнеза заболевания и эпидемиологических данных, данных объективного осмотра при поступлении в отделение, в динамике и при выписке больных. В соответствии с МКБ-10 и «Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей»

выделяли бактериальную, вирусную, грибковую, паразитарную, хламидийную, микоплазменную и смешанной этиологии пневмонии (J12–J18). Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался при наличии у больного инфильтрации легочной ткани на рентгенограмме и наличии клинических признаков: повышение температуры выше 38°C в течение трех и более суток; влажный кашель; аускультативные симптомы пневмонии: укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание и локальные мелкопузырчатые хрипы; лейкоцитоз более 10×10^9 / мкл и (или) п/я нейтрофилов > 10 %).

Основным диагностическим методом являлась рентгенография, вспомогательными методами - рентгеноскопия, ультразвуковое исследование плевральных полостей. Повторная (контрольная) рентгенография проводилась, как правило, на 10-12 сутки от начала лечения, в сомнительных и спорных диагностических случаях использовалась компьютерная томография для установления топографии и выявления возможных осложнений.

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Бактериологический метод исследования применяли для организации мониторинга слежения за циркулирующими штаммами *Streptococcus pneumoniae* на изучаемой территории. В 2014-2015 гг. в педиатрическом отделении ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» организован мониторинг слежения за циркулирующими штаммами *Streptococcus pneumoniae* (n=91) от больных с диагнозом «острые респираторные инфекции» (ОРИ), а затем в 2016-2018 гг. продолжено слежение в рамках эпидемиологического мониторинга распространения пневмококковых серотипов в России в соответствии с Протоколом многоцентрового международного проспективного исследования особенностей пневмококковой инфекции SAPIENS (Scientific Assessment of

Pneumococcal infection – International Epidemiology Networks). Взятие мазка из носоглотки проводилось у пациентов с диагнозом «ОРИ».

Для получения биологического материала использовалась транспортная система eSwab (Coran, Italy). Перед получением материала на пробирку наносилась информация о пациенте. Затем транспортная система открывалась и доставалась пробирка с транспортной средой и аппликатор с тампоном с обязательным измерением глубины погружения аппликатора (проводился осмотр головы пациента в профиль, измеряли с помощью прозрачной (или бумажной) линейки расстояние от основания мочки уха до основания носа, на линейке отмечали измеренное расстояние. Держа аппликатор за верхнюю часть (до отмеченной границы) и сопоставляя его с линейкой и с помощью маркера отмечались на аппликаторе $\frac{1}{2}$ измеренного расстояния. Это расстояние соответствовало длине носового хода до задней стенки носоглотки пациента). Аппликатор с мазком помещался в пробирку с транспортной средой. Пробирка доставлялась в течение 48 часов в лабораторию в условиях соблюдения холодной цепи (при $+4^{\circ}\text{C} - +8^{\circ}\text{C}$).

Идентификацию пневмококков осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями от 20 октября 2016 г. 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии» [45].

Иммунологический метод исследования применяли для оценки иммуногенной активности вакцины с помощью проведения реакции иммуноферментного анализа. Для проведения ИФА использовали следующие компоненты: планшеты для ИФА, сорбированные вакциной ПКВ13, анализируемые сыворотки крови, пул сывороток клинически здоровых людей (для контроля), иммуносорбент (антиген на полистироле), конъюгат (антитела кроличьи против IgG человека, меченные пероксидазой), индикаторный раствор на основе хромогена – тетраметилбензидин, H_2SO_4 . Учет и измерение результатов проводили на энзиметре при $\lambda=450$ нм.

Молекулярно-биологический метод исследований использовали для типирования изолятов пневмококков с помощью полимеразной цепной реакции в

соответствии с микробиологическим регламентом [45]. Амплификация проводилась с 40 парами праймеров, сгруппированных в 10 сетов (реакций – мультиплексов) для удобства проведения ПЦР. Метод позволял 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). Нетипируемыми считали *Streptococcus pneumoniae*, которые не реагировали ни с одной из пуловых сывороток.

2.2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием описательных методов статистики с определением средней арифметической (M), стандартной ошибки (m), среднего стандартного отклонения (δ) и медианы. Статистические различия между показателями оценивали с помощью параметрических и непараметрических методов анализа (t -критерия Стьюдента для независимых выборок, отношение шансов, хи-квадрат) [20]. Разность результатов считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Влияние объема профилактических прививок среди детей до 5 лет в период массовой вакцинации против пневмококковой инфекции на заболеваемость ВП 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 [13,20].

Обработка данных проведена с использованием статистических программ

«Анализ популяционной заболеваемости», «Прививки», АРМ 2000
«Персонафицированный учет заболеваемости», «Супертаблица» (В.Ю.Исаков,
1996), а так же пакета статистических программ - электронные таблицы Microsoft
Excel для «Windows», Statistika 6.0.

ГЛАВА 3. РЕАЛИЗАЦИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Впервые в России в 2011-2014 гг. в соответствии с МР от 20 июля 2011 г. 3.3.1.0027-11 «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*», на территории краевого центра Пермского края – в городе Перми реализовывалась селективная иммунизация детей в возрасте 2 – 5 лет групп наиболее высокого риска – часто и длительно болеющие дети против пневмококковой инфекции.

Для иммунизации против пневмококковой инфекции использовались следующие вакцины: ППВ 23, доля вакцины составила 96,6%, ПКВ 7 и ПКВ 13 – 3,4%, закупаемые за счет средств краевого бюджета и финансовых средств детских поликлиник (Таблица 4).

В течение 4 лет (2011-2014 гг.) вакцинировано 11 857 детей в возрасте с 2 до 5 лет из группы риска – часто и длительно болеющие дети, имеющие 7-8 эпизодов ОРИ в течение года, охват профилактическими прививками составил 95,0% от общей численности этой группы (12 500 детей из группы ДЧБ по данным Управления здравоохранения администрации города Перми на начало 2011 г.), объем профилактических прививок составил 10417 на 100 000 детей до 5 лет.

Таблица 4 – Контингенты и объемы селективной иммунизации детей против пневмококковой инфекции в г. Перми в 2011-2014 гг. (абс. число привитых и количество доз)

Контингенты, подлежащие вакцинации	2011			2012			2013			2014		
	Кол-во привитых	Кол-во закупленных доз	Торговое наименование лек. Препарата	Кол-во привитых	Кол-во закупленных доз	Торговое наименование лек. Препарата	Кол-во привитых	Кол-во закупленных доз	Торговое наименование лек. Препарата	Кол-во привитых	Кол-во закупленных доз	Торговое наименование лек. препарата
Дети с 2 до 5 лет	396	396	Превенар7, Превенар 13	1715	1715	Пневмо 23	3000	3000	Пневмо 23	6746	6746	Пневмо 23

3.1 Эффективность селективной иммунизации детей групп повышенного риска (часто и длительно болеющие дети) против пневмококковой инфекции

В период селективной иммунизации в группе привитых длительно и часто болеющих детей после вакцинации ПКВ 7 уровень заболеваемости внебольничными пневмониями снизился в 4,0 раза: с 267,0 до 66,7 на 1000 ($p=0,03$). При иммунизации ППВ 23 длительно и часто болеющих детей показатель заболеваемости внебольничными пневмониями аналогично снизился в 3 раза: с 130,0 до 43,0 на 1000 ($p>0,05$). Среди непривитых детей этой группы риска уровень заболеваемости внебольничной пневмонией возрос в 2 раза: с 40,0 до 80,0 на 1000 не привитых ($p >0,05$). Уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями среди привитых ПКВ 7 этой группы детей снизился на 42,6% и составил 3733,0 на 1000 (3-4 эпизода ОРИ в течение года) против 6500,0 (7-8 эпизодов ОРИ в год до проведения вакцинации). Показатель заболеваемости острыми респираторными инфекциями среди привитых ППВ 23 аналогично 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 вакцинации). Среди непривитых уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями не изменился и составил 4 880,0 против 5 600,0 на 1000 непривитой группы детей (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 ($p>0,05$).

Среди привитых здоровых детей уровень заболеваемости внебольничными пневмониями после иммунизации снизился в 2,6 раза: с 104,0 до 40,0 на 1000 ($p=0,032$). Среди непривитых здоровых лиц уровень заболеваемости внебольничными пневмониями возрос в 2 раза: с 16,0 до 32,0 на 1000 непривитых ($p>0,05$). Показатель заболеваемости острыми респираторными инфекциями среди привитых здоровых детей снизился на 20,0% и составил 2712,0 на 1000 против 3368,0 до проведения вакцинации. Сравнение показателей заболеваемости острыми респираторными заболеваниями среди непривитых позволило установить статистически значимое различие: 3152,0 против 2448,0 на 1000 непривитой группы детей ($p=0,006$). 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 среди непривитых здоровых лиц коэффициент вырос на 75,0% - с 0,04 до 0,07 на 1 ребенка ($p=0,005$).

Оценка уровня побочных проявлений после вакцинации ПКВ 7 в группе длительно и часто болеющих составила $3,3\pm 0,9\%$, в группе привитых здоровых детей – $4,4\pm 1,3\%$ ($p>0,05$). Возникшие реакции характеризовались повышением температуры до $37,4^{\circ}\text{C}$ в первые три дня после первой иммунизации, продолжительностью 2 – 3 дня и нормализацией температуры без назначения лекарственных препаратов. В группе привитых ППВ 23 общих реакций не выявлено, отмечена лишь одна местная реакция ($3,4\pm 0,8\%$) в виде гиперемии до 5 см. Серьезных проявлений после вакцинации ни в одной из групп не зарегистрировано.

Следовательно, наибольшая профилактическая эффективность выявлена при иммунизации часто и длительно болеющих детей – индекс эффективности был в 7,7 раза выше при применении ППВ 23 и в 6 раз выше при использовании ПКВ 7 (46,0) в сравнении с изучаемым показателем среди привитых здоровых детей (7,55). Уровень антибактериальной нагрузки существенно снизился среди привитых детей вакциной ПКВ 7 из группы ДЧБ – с 0,11 до 0,04 на 1 ребенка

($t=2,75$; $p<0,05$) и вакциной ППВ 23 – с 0,15 до 0,05 на 1 ребенка ($p=0,0003$), среди привитых здоровых лиц практически остался неизменным - с 0,07 до 0,056 на 1 ребенка ($t=1,25$; $p >0,05$). Сравнительная оценка побочных проявлений применяемых вакцин среди детей группы риска в возрасте 2-5 лет установила низкий уровень несерьезных (обычных) общих реакций как среди часто и длительно болеющих детей ($3,3\pm 0,9\%$), так и среди привитых здоровых детей ($4,4\pm 1,3\%$). Среди привитых вакциной ППВ 23 регистрировались местные реакции – $3,4\pm 0,8\%$.

3.2 Распространенность бронхолегочной дисплазии среди недоношенных детей и обоснование необходимости их иммунизации

Численность детей, родившихся живыми на территории Пермского края в 2015-2017 гг., по официальным данным оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам федерального государственного статистического наблюдения (форма № 32) колеблется от 31372 до 37972 детей. Доля недоношенных детей в среднем составляла $6,0\pm 0,3\%$. Удельный вес детей с экстремально низкой массой тела (от 500 до 999 гр.) и очень низкой массой тела (от 1000 до 1499 гр.) составлял $6,7\pm 2,0$ и $34,1\pm 1,7\%$ соответственно (Таблица 5).

Как видно из Таблицы 6, в структуре первичной заболеваемости среди недоношенных детей с ЭНМТ (рожденные с массой до 1000 гр) уровень бронхолегочной дисплазии был наибольшим ($53,6\pm 3,4\%$). Среднепогодный показатель составил $767,0\pm 13,2$ на 1000 при общем показателе первичной заболеваемости $1429,3\pm 40,9$; показатели заболеваемости ретинопатией ($462,3\pm 68,8$ на 1000), поражения ЦНС тяжелой степени ($158,5\pm 79,5$ на 1000), нейросенсорной тугоухости ($32,2\pm 19,8$ на 1000) – наименьшими.

Таблица 5 – Численность новорожденных детей, родившихся живыми, и доля недоношенных детей в Пермском крае в 2015-2017гг. (абс. число, $M \pm m$, %)

	2015	2016	2017	$M \pm m$
Количество новорожденных детей, родившихся живыми, абс.	37 972	36654	31372	35333
Количество недоношенных детей, абс.	2351	2165	1916	6432
%	6,2	5,9	6,1	$6,0 \pm 0,3$
Количество детей с ЭНМТ, абс.	161	156	116	144
%	6,8	7,2	6,1	$6,7 \pm 2,0$
Количество детей с ОНМТ, абс.	783	765	646	731
%	33,3	35,3	33,7	$34,1 \pm 1,7$

В структуре первичной заболеваемости детей с ОНМТ (от 1001 до 1500 гр.) уровень выявленной бронхолегочной дисплазии 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. Показатель заболеваемости ретинопатией ($94,6 \pm 27,1$ на 1000), поражения ЦНС тяжелой степени ($75,9 \pm 59,4$ на 1000) и нейросенсорной тугоухостью – аналогично наименьшим – $21,1 \pm 12,5$ на 1000 (Таблица 7).

Следовательно, установленная высокая частота ($53,6 \pm 3,4\%$) распространения бронхолегочной патологии среди недоношенных детей с ЭНМТ – среднемноголетний показатель первичной заболеваемости составил $767,0 \pm 13,2$ при общем уровне $1429,3 \pm 40,9$ на 1000 и среди детей с ОНМТ ($41,1 \pm 2,4\%$) – среднемноголетний показатель первичной заболеваемости составил $157,3 \pm 22,5$ при общем уровне $382,4 \pm 56,5$ на 1000 на фоне неснижаемого количества недоношенных детей ($6,0 \pm 0,3\%$) в последние годы диктует необходимость организации своевременной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции среди недоношенных детей, имеющих бронхолегочную патологию – на третьем уровне оказания неонатологической медицинской помощи – в условиях

Таблица 6 – Структура первичной заболеваемости недоношенных детей, родившихся живыми с ЭНМТ, в г.Перми в 2015-2017гг. (абс. число, показатель на 1000 детей, $M \pm m$, %)*

Нозология	2015			2016			2017			$M \pm \delta$
	абс.	на 1000	%	абс.	на 1000	%	абс.	на 1000	%	
БЛД	67	752,8	52,3	67	779,1	53,2	30	769,2	55,6	767,0±13,2
Ретинопатия	34	382,0	26,5	44	511,6	34,9	19	487,2	35,2	460,2±68,8
Поражение ЦНС тяжелой степени	21	235,9	16,4	14	162,8	11,1	3	76,9	5,6	158,5±79,5
Тугоухость	3	33,7	4,8	1	11,6	0,7	2	51,3	3,6	32,2±19,8
Итого:	128	1438,2	100	126	1465,1	100	54	1384,6	100	1429,3±40,9

* под наблюдением находилось 214 детей с ЭНМТ: в 2015 – 89, 2016 – 86, 2017 – 39 младенцев.

Таблица 7 – Структура первичной заболеваемости детей, родившихся живыми с ОНМТ, в г.Перми в 2015-2017гг. (абс. число, показатель на 1000 детей, $M \pm m$, %)*

Нозология	2015			2016			2017			$M \pm \delta$
	абс.	на 1000	%	абс.	на 1000	%	абс.	на 1000	%	
БЛД	30	180,7	41,6	25	174,8	54,3	21	216,5	55,3	157,3±22,5
Ретинопатия	15	90,4	20,8	10	69,9	21,7	12	123,7	31,5	94,6±27,1
ПЭП тяжелой степени	24	144,6	33,3	6	41,9	13,0	4	41,2	10,5	75,9±59,4
Тугоухость	3	18,1	4,3	5	34,9	11,0	1	10,3	2,7	21,1±12,5
Итого:	72	433,7	100	46	321,7	100	38	391,8	100	382,4±56,5

* под наблюдением находилось 406 детей с ОНМТ: в 2015 – 166, 2016 – 143, 2017 – 97 детей.

перинатального центра в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

3.3 Оценка безопасности, иммуногенной активности, побочных проявлений после иммунизации и профилактической эффективности применения пневмококковой конъюгированной вакцины среди недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией

Цель исследования – оценить безопасность, иммуногенную активность, побочные проявления после иммунизации и профилактическую эффективность применения пневмококковой конъюгированной вакцины ПКВ13 в группе недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

Средний возраст детей на момент вакцинации против пневмококковой инфекции составил в основной группе $9,12 \pm 4,29$ мес., в группе сравнения – $11,29 \pm 4,58$ мес., в группе доношенных детей (третья группа) $4,5 \pm 1,05$ мес. Средний гестационный возраст – $28 \pm 1,46$ и $31 \pm 1,59$ недель соответственно. 15 детей, включенных в основную группу, родились с массой менее 1000 грамм, 13 детей с массой тела от 1000 до 1500 грамм. В группе сравнения детей с ОНМТ было 11, с ЭНМТ – 10.

Установлено, что матери всех детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ страдали хроническими соматическими заболеваниями, наиболее частыми из них были ожирение, заболевания мочеполовой сферы, артериальная гипертензия.

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% . Угроза прерывания имела место у $92,6\%$. Путем кесарева сечения было рождено 34% детей. Установлено, что роды часто

осложнялись длительным безводным периодом (7,3%), предлежанием плаценты (2,4%), преждевременным излитием околоплодных вод (24,3%), отслойкой нормально расположенной плаценты (12,1%); роды с рубцом на матке имели место у 4,8% женщин.

Клиническая характеристика детей представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика привитых и непривитых детей, включенных в клиническое исследование (абс. число, $M \pm m$, %)

	Привитые дети n=29	Непривитые дети n=29
Возраст детей, $M \pm m$ (мес.)	9,12 \pm 1,09	11,29 \pm 1,01
Мальчиков	8 (28 \pm 0,85)	9 (31 \pm 0,82)
Масса тела при рождении, г, Me (мин; макс)	1172,5 (690; 1780)	1510 (860; 1910)
Гестационный возраст при рождении, $M \pm m$, недель	28 \pm 1,46	31 \pm 1,59
Количество детей с экстремально низкой массой тела при рождении, абс. Число	15	10
Количество детей с очень низкой массой тела при рождении, абс.	13	11
Количество детей, перенесших внутриутробную пневмонию, n (%)	6 (21)	3 (10)
Анемия, n (%)	11 (37,9)	15 (51,7)

Среди детей основной группы только у 2 детей была выставлена классическая форма БЛД, у остальных новая. У 13,7% встречалась тяжелая форма, у 34,7% средняя степень, 51,6% - легкая степень БЛД. Среди детей группы сравнения трое детей имели классическую форму, у 26 детей диагностировали новую форму. По степени тяжести дети распределялись следующим образом: 12% - тяжелая степень, 27,4% средняя, 60,6% легкая степень тяжести.

На 1-м этапе выхаживания все дети получали респираторную поддержку. Неинвазивную ИВЛ в виде назального сипапа получило 42,8% детей с очень низкой массой тела и 26,6% детей с экстремально низкой массой тела. Основная масса недоношенных детей с БЛД находилась на искусственной вентиляции легких, при этом с жесткими параметрами вентиляции, особенно среди младенцев

с ЭНМТ (73,4%). На первом и втором этапах выхаживания 94,0% детей получали антибактериальную терапию, при этом некоторые дети получили 2-3 курса антибактериальной терапии. Все дети с ЭНМТ и ОНМТ на первом и втором этапах находились в кувезном режиме выхаживания с постоянной дотацией кислорода.

Сопутствующее заболевание дыхательной системы (внутриутробные пневмонии в анамнезе) имели 21,0% детей основной группы и 10,0% в группе сравнения. На момент вакцинации никто не нуждался в кислородной поддержке.

Оценка побочных проявлений после иммунизации ПКВ 13 в условиях *проспективного контролируемого рандомизированного клинического наблюдения* в группе привитых недоношенных детей с БЛД и в группе привитых доношенных детей не выявила достоверных различий в частоте несерьезных (незначительных) побочных проявлений. Суммарное число общих вакцинальных реакций в группе привитых недоношенных детей с БЛД в течение 28 дней после первой иммунизации составило $17,2 \pm 0,57$ против $18,5 \pm 0,55\%$ в группе привитых доношенных детей ($p > 0,05$).

В группе привитых недоношенных детей с БЛД отмечены общие незначительные реакции у 4 детей ($13,8 \pm 0,57\%$), которые проходили самостоятельно без назначения лекарственных средств. Местных реакций зарегистрировано не было. В основном, все поствакцинальные реакции проходили в течение 2 дней и не требовали медикаментозного лечения. У одного ребенка ($3,4 \pm 0,57\%$) отмечена реакция в виде подъема температуры тела до $39,5^\circ\text{C}$, после назначения жаропонижающих лекарственных средств в возрастной дозировке температура нормализовалась.

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 ($3,5\% \pm 0,57\%$). Серьезных и несерьезных побочных проявлений при симультантной иммунизации не наблюдалось.

В группе привитых здоровых доношенных детей (третья группа) отмечены общие несерьезные реакции у 2 детей ($6,6 \pm 0,55\%$), которые проходили самостоятельно без назначения лекарственных средств. Отмечена реакция с подъемом температуры до $38,7^{\circ}\text{C}$ у одного ребенка ($3,3 \pm 0,55$), которому назначено жаропонижающее средство в возрастной дозировке. Местная реакция в месте введения вакцины в виде гиперемии в размере 2,5 см наблюдалась у 2 детей ($6,6 \pm 0,55\%$). Комбинированных реакций зарегистрировано не было. При оценке побочных реакций после вакцинации ($16,5 \pm 0,55\%$) все проявления были быстро проходящими (в течение 3 дней) и не требовали лекарственного лечения.

Следовательно, оценка побочных проявлений после вакцинации детей выявила низкий уровень несерьезных реакций как в группе недоношенных детей с БЛД ($17,2 \pm 0,57\%$), так и в группе доношенных ($16,5 \pm 0,55\%$). В группах привитых детей как основной, так и в группе сравнения изменений со стороны дыхательной системы (остановка дыхания в виде апное и десатурации, бронхообструктивный синдром) не наблюдались.

В ходе мониторинга за показателями общего анализа крови у привитых детей в динамике не отмечено существенных изменений от возрастной нормы. Лейкоцитарная формула соответствовала возрасту. Результаты клинических исследований крови у привитых и не привитых детей в динамике представлены в Таблице 9.

Результаты исследований биохимического анализа крови у привитых и не привитых детей в динамике представлены в Таблице 10.

Оценка показателей биохимического анализа сывороток крови детей, получивших ПКВ13, не выявила существенных изменений от физиологической нормы. Основные показатели биохимического анализа крови соответствовали возрастной норме в обеих группах, также не было обнаружено статистически значимых различий между исходными показателями и показателями, полученными после вакцинации ($p > 0,05$). Содержание общего белка в сыворотке крови до иммунизации ($59,28 \pm 3,46$) и после ($58,3 \pm 1,31$) свидетельствовало об отсутствии влияния вакцины на белоксинтезирующую функцию печени.

Таблица 9 – Показатели общего анализа крови детей привитых и непривитых – до вакцинации и через 28 суток после вакцинации (M±m) *

Показатели (единицы измерения)	Привитые дети n=29		Непривитые дети n=29	
	до вакцинации, (M±m)	после вакцинации, (M±m)	до вакцинации, (M±m)	после вакцинации, (M±m)
Гемоглобин (г/л)	117,78±1,83	119,0±1,25	126,0±0,7	118,0±0,6
Эритроциты (×10 ¹² /л)	4,13±0,37	4,05±0,21	4,46±0,28	4,25±0,11
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	6,53±1,03	9,5±1,22	8,11±1,1	7,13±0,48
Палочкоядерные (%)	2,75±1,02	2,33±1,01	1,0±0,48	1,0±0,51
Сегментоядерные (%)	31,5±3,37	38,5±3,5	32,0±1,20	32,0±1,33
Эозинофилы (%)	2,6 ±0,75	2,33±0,44	4,8±0,27	3,4±0,29
Лимфоциты (%)	57,63±3,37	51,0±3,5	53,16±3,18	62,6±3,24
Моноциты (%)	9,13±1,16	6,75±1,63	6,8±2,44	6,0±2,0
СОЭ (мм/ч)	4,86±2,41	5,33±3,11	4,2±1,04	4,0±1,41

Примечание: * значимость показателя $p > 0,05$.

Таблица 10 – Показатели биохимического анализа крови у привитых и непривитых детей – до вакцинации и после вакцинации (M±m)*

Показатели (единицы измерения)	Привитые дети n=29		Непривитые дети n=29	
	до вакцинации, (M±m)	после вакцинации, (M±m)	до вакцинации, (M±m)	после вакцинации, (M±m)
Билирубин общий (мкмоль/л)	8,33±1,51	7,25±1,43	8,36±1,47	7,2±1,24
АЛТ (Ед/л)	27,03±1,63	25,73±1,45	27,2±5,75	31,5±5,16
АСТ (Ед/л)	42,13±4,95	44,4±4,34	40,8±4,78	45,33±4,0
Общий белок (г/л)	59,28±1,46	58,3±1,31	57,03±1,04	57,14±1,19
Креатинин (мкмоль/л)	45,89±3,05	38,4±3,52	41,3±1,9	35,5±1,75

Примечание: * значимость показателя $p > 0,05$.

Динамика содержания уровня общего IgE в сыворотках крови привитых и непривитых детей представлена в Таблице 11.

В основной группе детей уровень общего IgE изначально был выше, чем у детей группы сравнения и на 28 сутки существенно не изменился ($p > 0,05$) в обеих группах.

Таблица 11 – Содержание общего уровня IgE в сыворотках крови привитых и непривитых детей – до вакцинации и через 28 суток после вакцинации ($M \pm m$)*

Показатели (норма)	Привитые дети n=29		Непривитые дети n=29	
	до вакцинации ($M \pm m$)	после вакцинации, ($M \pm m$)	до вакцинации ($M \pm m$)	после вакцинации, ($M \pm m$)
Уровень общего IgE (до 130 МЕ/мл)	37,46±2,12	33,65±2,27	15,55±3,72	14,48±3,59

Примечание: * значимость показателя $p > 0,05$.

Результаты общего анализа мочи у привитых находились в пределах нормальных физиологических величин, что свидетельствовало об отсутствии токсического воздействия вакцины на мочевыделительные органы привитых детей.

Оценка суммарных специфических антител к полисахаридам пневмококка в сыворотке крови после иммунизации детей, страдающих бронхолегочной дисплазией, в сравнении с детьми группы сравнения выявило увеличение в 5,5 раза суммарных IgG к полисахаридам пневмококка. Среднегеометрический уровень титров (СГТ) специфических антител в основной группе детей до вакцинации составил 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 оставался на исходном уровне (35,24 у.е. и 35,39 у.е. соответственно, $p > 0,05$) (Рисунок 1).

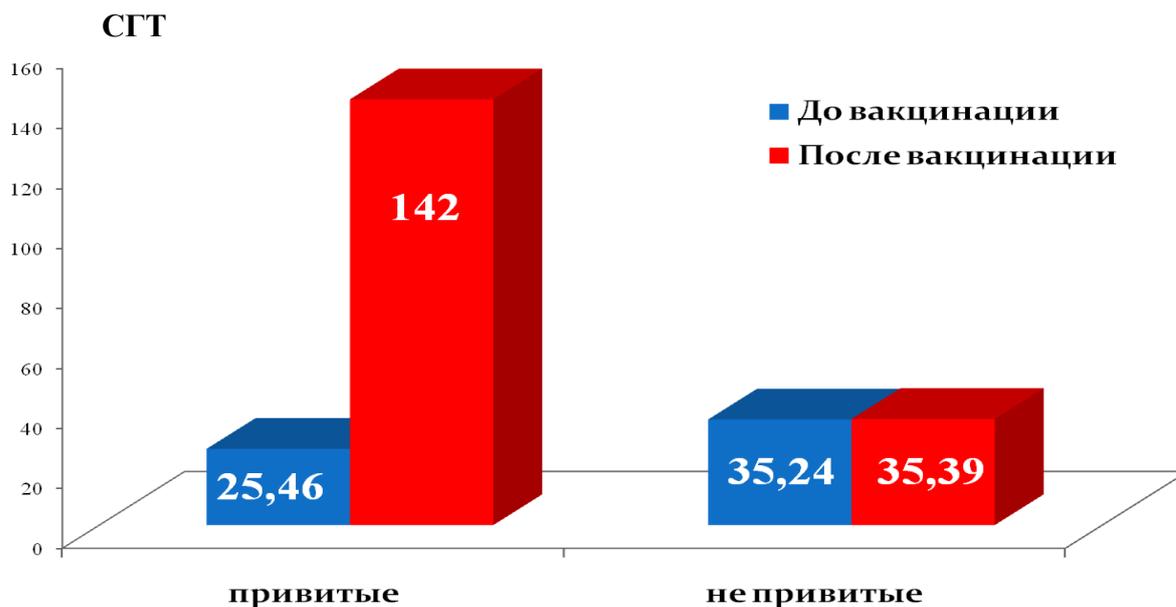


Рисунок 1 – Уровень специфических антител (IgG) к полисахаридам пневмококка у привитых недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией (n=29), и непривитых (n=29) в динамике (до иммунизации и после вакцинации) в у.е.

Проспективное наблюдение за привитыми детьми и в группе сравнения позволило выявить определенный уровень заболеваемости внебольничной пневмонией и отитами среди привитых и непривитых (Таблица 12).

Таблица 12 – Уровень заболеваемости внебольничной пневмонии и отитами среди привитых и непривитых (показатели на 1000 детей)*

Нозологическая форма	Привитые дети n=29	Непривитые дети n=29
заболеваемость внебольничной пневмонии	0	33,3
заболеваемость отитами	66,7	241,4*

Примечание: * значимость показателя $p = 0,05$

В ходе клинического наблюдения в течение 12 месяцев в группе привитых недоношенных детей с БЛД показатель заболеваемости отитами (66,7 на 1000 детей) был ниже в 3,5 раза чем среди не привитых детей (241,4 на 1000 детей), а заболевших внебольничной пневмонией среди привитых 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 заболевшего ребенка выделен *Streptococcus pneumoniae*.

Проспективное наблюдение в течение трех лет за привитыми детьми позволило установить, что случаев внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии не было выявлено. Среди привитых детей зарегистрированы 4 случая заболевания внебольничной пневмонией (показатель составил 137,9 на 1000 детей), вызванных респираторно-синцитиальным вирусом. В группе сравнения уровень заболеваемости внебольничной пневмонией сохранялся на уровне 33,3 на 1000 детей до возраста 36 месяцев.

Полученные результаты высокого профиля безопасности, высокой иммуногенной активности, низкого уровня побочных проявлений после иммунизации и профилактической эффективности ПКВ 13 у детей, родившихся недоношенными, и имеющих бронхолегочную дисплазию, позволили внедрить в медицинскую деятельность краевого перинатального центра технологию вакцинации недоношенных детей с высоким риском по схеме «3+1» (3-й уровень оказания неонатологической медицинской помощи). Охваты вакцинацией недоношенных детей, имеющих бронхолегочную дисплазию, в г. Перми в 2015-2017 гг. представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Охват вакцинацией недоношенных детей, имеющих хроническую бронхолегочную патологию, в г. Перми в 2015-2017 гг. (абс. число, %)

Годы	Количество недоношенных детей с БЛД, абс.	Количество привитых, абс.	%
2015	107	80	74,7
2016	92	76	82,6
2017	51	49	96,0

В качестве иллюстрации переносимости вакцинации против пневмококковой инфекции недоношенных детей с БЛД приводим клинические примеры.

Клинический пример 1.

Ребенок Б. (проживает в г. Красновишерск), родился от 11 беременности на фоне ожирения I степени, ВСД. Акушерско-гинекологический анамнез матери отягощен (2 родов (старшие дети здоровы), 8 медицинских аборт). С 17-18 недели наблюдались гипертоническая болезнь I степени, бактериальный вагиноз. В 24 недели – угроза преждевременных родов, истмико-цервикальная недостаточность, наложен шов на шейку матки. Роды у женщины 3 преждевременные в 27 недель, оперативные. Истмико-цервикальная недостаточность (несостоятельный шов на шейке матки), неполное предлежание плаценты, неустойчивое положение плода. Масса при рождении 995 грамм. Состояние при рождении тяжелое, самостоятельное дыхание нерегулярное. Начата респираторная терапия методом мононазальной СРАР. Неинвазивно введен курс сурф. Переведен в ОАР перинатального центра. В отделении находился с диагнозом БЛД легкой степени. Недоношенность 27 недель. ЭНМТ. Осложненная ДН 0-1 степени. Внутриутробная пневмония. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза недоношенного, синдром угнетения. Асимметрия бокового желудочка. Субэпендимальная киста слева в стадии формирования. МАРС. ООО. ДХЛЖ. Состояние после лигирования ОАП. Неонатальная гипербилирубинемия. Анемия тяжелой степени. Состояние после гемотрансфузий. Состояние после ИВЛ, СРАР. По коагулограмме отмечались признаки ДВС-синдрома, что могло быть связано с дефицитом витамина К. На 35 сутки был экстубирован, переведен на НСРАР, затем на самостоятельное дыхание с поддержкой на кислородной маске. Периодически эпизоды десатурации до 80%.

На 50-е сутки жизни переведен в отделении патологии новорожденных перинатального центра. Выписан на 70-й день жизни с диагнозом – Ретинопатия недоношенных обоих глаз. Недоношенность 27 недель. ЭНМТ. БЛД недоношенных, новая форма, легкой степени тяжести, субремиссия. ВУИ, висцеральная форма с поражением легких (внутриутробная пневмония), печени (непрямая гипербилирубинемия, синдром холестаза, реактивные изменения печени), кишечника (некротический энтероколит I степени), тяжелой степени, на

фоне ИДС. Осложнения ДН III степени. Состояние после ИВЛ, НСРАР. Анемия тяжелой степени. Состояние после гемотрансфузий. Перинатальное поражение мозга недоношенного, ишемия II степени. Синдром двигательных дисфункций. Состояние после оперативного закрытия ОАП. Пупочная грыжа.

Вакцинирован против пневмококковой инфекции в 3 месяца вакциной ПКВ13. Поствакцинальный период протекал гладко, без повышения температуры, изменения самочувствия, без эпизодов десатурации, апноэ, бронхообструктивного синдрома. В последующем ребенку была продолжена вакцинация по схеме «3+1», побочных проявлений после иммунизации не зарегистрировано.

В течение 4 лет после вакцинации у ребенка не отмечалось эпизодов пневмонии любой этиологии, отитов. Однократно зафиксировано обострение бронхолегочной дисплазии в возрасте 6 месяцев.

Уровень специфических антител-IgG к смеси полисахаридов *S. pneumoniae* на 28 день после вакцинации составил 98 у.е., фактор сероконверсии – 4,9.

Следовательно, не смотря на неблагоприятный перинатальный анамнез и рождение ребенка с ЭНМТ, вакцинация ПКВ13 прошла при отсутствии поствакцинальных осложнений, при защитном уровне противопневмококковых антител.

Клинический пример 2.

Девочка К., родилась от 1 беременности, 1 преждевременных оперативных родов в сроке 25-26 недель (на фоне истмико-цервикальной недостаточности, тазового предлежания плода). Масса при рождении 685 грамм.

Состояние в родильном отделении: тяжелое. Помещена в термопакет. Самостоятельное дыхание нерегулярное типа «гаспинг» с участием вспомогательной мускулатуры, втяжением межреберий. Начата респираторная терапия методом мононазальный СРАР (PIP- 20, РЕЕР - 6), с увеличением FiO₂ от 30% до 50% ввиду сохраняющейся гипоксемии (SaO₂ 88% на 2 минуте). Неинвазивно введен Куросурф 120 мг. Кожные покровы порозовели, акроцианоз. SaO₂ на 5 мин - 92 %. ЧСС- 140 в мин. FiO₂ снижена до 30%. Признаки недоношенности (ГВ 25-26 нед). Ткани гидрофильные.

Находилась в отделении реанимации 63 дня с диагнозом - Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза, острый период, тяжелой степени. Синдром угнетения. Внутриутробный сепсис, септико-пиемическая форма (внутриутробная пневмония). ЭНМТ. Недоношенность 25 недель. ДВС-синдром. Тромбоцитопения. Сопутствующий: БЛД, новая форма, тяжелая степень. Состояние после ИВЛ, ВЧИВЛ, НСРАР. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза недоношенного, ранний восстановительный период. Синдром двигательных дисфункций. СЭК слева. Небольшое расширение боковых желудочков. Анемия недоношенных. Состояние после гемотрансфузии, трансфузии тромбомассы, СЗП. Состояние после лигирования ОАП. МАРС (ФОО). Ретинопатия недоношенных III стадия, активная период правого глаза, стабилизация левого глаза. Состояние после ЛКС. Состояние в отделении реанимации тяжелое. Респираторная терапия проводилась методом НСРАР в течение 18 часов, далее переведен под кислородную палатку, на 3 сутки, учитывая частые эпизоды диспноэ, апноэ, переведен на НСРАР, с 7 суток в связи с глубокими апноэ переведен на 12 сутки на DUOPAP, с 15 суток, учитывая отрицательную рентгенологическую картину, частые эпизоды десатурации, переведен на ИВЛ, на 20 сутки в связи со стойкой десатурацией, по КЩС - респираторный ацидоз, переведен на высокочастотную ИВЛ, затем на ИВЛ. На 37 сутки жизни переведен на НСРАР. На 43 сутки жизни состояние с отрицательной динамикой эпизоды десатурации, переведен на ИВЛ. С 43 дня жизни переведен на DUOPAP, с 46 дня переведен на DUOPAP. С 63 дня ребенок на НСРАР, с 66 дня под кислородной палаткой. В неврологическом статусе с рождения: мышечная гипотония, гипорефлексия, по НСГ признаки незрелости. На 22 сутки жизни проведена операция лигирования ОАП. На 93 день жизни переведена в отделение патологии недоношенных.

Выписана из отделения патологии недоношенных на 131 день с диагнозом: Недоношенность 25 недель. ЭНМТ. Внутриутробный сепсис, септикопиемическая форма (внутриутробная пневмония). Осложнение: ДН2-3 степени. Состояние после ИВЛ, НСРАР. ДВС синдром. Состояние после трансфузии свежезамороженной

плазмы. Анемия недоношенных тяжелой степени тяжести. Состояние после гематрансфузий. Сопутствующие диагнозы: БЛД новая форма, тяжелой степени тяжести. ДН0-1. Перинатальное поражение мозга гипоксически-ишемического генеза недоношенного, восстановительный период, средней тяжести. Синдром двигательных дисфункций. СЭК с обеих сторон. МАРС (ООО. ДХЛЖ. Состояние после лигирования ОАП). НК0. Ретинопатия недоношенных обоих глаз, 3 стадия, состояние после ЛКС. Рахит, период разгара, средней тяжести, подострое течение. Пупочная грыжа без ущемления.

Вакцинирована против пневмококковой инфекции в 8 месяцев вакциной Превенар-13. Поствакцинальный период протекал гладко, без повышения температуры, изменения самочувствия, без эпизодов десатурации, апноэ, бронхообструктивного синдрома. В последующем ребенку была продолжена вакцинация по схеме «3+1», серьезных и несерьезных побочных реакций не зарегистрировано.

В течение 4 лет после вакцинации у ребенка в 1 год 2 месяца внебольничная пневмония вирусной этиологии (респираторно-синцитиальный вирус), двусторонний катаральный отит.

Уровень специфических антител-IgG к смеси полисахаридов *S. pneumoniae* через 28 дней после вакцинации составил 80 у.е., фактор сероконверсии – 3,5.

Следовательно, девочка с ЭНМТ при рождении была привита вакциной ПКВ 13 в 8-месячном возрасте, не имея каких либо осложнений, через 28 дней после вакцинации уровень противопневмококковых антител увеличился более, чем в 4 раза.

Таким образом, оценка профилактической эффективности и побочных проявлений после вакцинации среди детей выявила низкий уровень несерьезных (обычных) реакций как среди часто и длительно болеющих детей ($3,3 \pm 0,9\%$), так и среди привитых здоровых детей ($4,4 \pm 1,3\%$), среди привитых вакциной ППВ 23 регистрировались местные реакции – $3,4 \pm 0,8\%$. Наибольшая профилактическая эффективность выявлена при иммунизации часто и длительно болеющих детей – индекс эффективности был в 6 раз выше (46,0) по сравнению с аналогичным

показателем среди привитых здоровых детей (7,55). Уровень антибактериальной нагрузки существенно снизился среди привитых детей вакциной ПКВ 7 из группы ДЧБ – с 0,11 до 0,04 на 1 ребенка ($t=2,75$; $p<0,05$) и вакциной ППВ 23 – с 0,15 до 0,05 на 1 ребенка ($p=0,0003$), среди привитых здоровых лиц практически остался неизменным - с 0,07 до 0,056 на 1 ребенка ($t=1,25$; $p >0,05$).

Проспективное наблюдение за привитыми недоношенными детьми с бронхолегочной дисплазией в течение первого года наблюдения установлено существенное снижение уровня заболеваемости отитами, в течение 3 лет не выявлено случаев внебольничной пневмонии. Введение 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины недоношенным детям, страдающих бронхолегочной дисплазией, выявило низкий уровень побочных проявлений после вакцинации как среди привитых недоношенных детей с БЛД ($17,2\pm 0,57\%$), так и среди доношенных детей ($16,5\pm 0,55\%$), 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).

ГЛАВА 4. ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (2003- 2018 гг.): ДО ВВЕДЕНИЯ МАССОВОЙ ИММУНИЗАЦИИ (2003-2014 гг.) И РЕАЛИЗАЦИИ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ (2015-2018 гг.)

Следующим направлением настоящего исследования явилось изучение проявлений эпидемического процесса внебольничной пневмонии (*интенсивность, периодичность, сезонность, возрастно-этиологическая структура, очаговость*) в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2003-2018 гг.) в городе Перми (население 1086,8 тысяч человек): до начала вакцинации (2003-2014 гг.) и период массовой вакцинации (2015-2018 гг.).

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

За период наблюдения в течение 4 лет (2015-2018 гг.) в краевом центре г.Перми вакцинировано 60 623 ребенка в возрасте до 2 лет, ревакцинировано 35791 детей. Охват профилактическими прививками среди детей в возрасте 1 год 11 месяцев 29 дней против пневмококковой инфекции к началу 2019 г. составил 95,9%. Охват вакцинацией детей в возрасте 2 года 11 месяцев 29 дней к началу 2018 г. составил 85,2% при объеме профилактических прививок 102 353,6 на 100 000 детей (Таблица 14).

Таблица 14 – Охваты профилактическими прививками детей в возрасте 1 года 11 месяцев 29 дней и 2 года 11 мес. 29 дней против пневмококковой инфекции в г.Перми в 2016-2018 гг. (%)

Охват иммунизацией	2016	2017	2018
Охват вакцинацией детей в возрасте 1 год 11 мес. 29 дней	93,8	95,4	95,9
Охват ревакцинацией детей в возрасте 2 года 11 мес. 29 дней	29,8	87,7	85,2

Достигнутые охваты профилактическими прививками против пневмококковой инфекции детей в возрасте 11 месяцев 29 дней и 1 года 11 мес. 29 дней на изучаемой территории были реализованы благодаря практическому внедрению непрерывного мониторинга за своевременностью и полнотой охвата профилактическими прививками среди детей в «индикаторных» группах (Приложение 1).

4.1 Многолетняя динамика заболеваемости внебольничными пневмониями

За период наблюдения в течение 16 лет *многолетняя динамика заболеваемости* пневмониями среди населения г. Перми, по данным регистрируемой заболеваемости территориального органа федеральной службы государственной статистики (формы № 12), в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: до начала массовой вакцинации (2003-2014 гг.) и в период массовой вакцинации детей (2015-2018 гг.) характеризовалась неравномерным распределением уровня заболеваемости по годам с колебаниями от 341,6 на 100 тысяч в 2011 г. до 618,3 в 2007 г. на 100 тысяч населения и тенденцией к стабилизации со среднегодовым темпом 0,18%; $p < 0,01$. Размах колебаний между максимальными и минимальными показателями заболеваемости до вакцинации составил 1,6 раза, и был

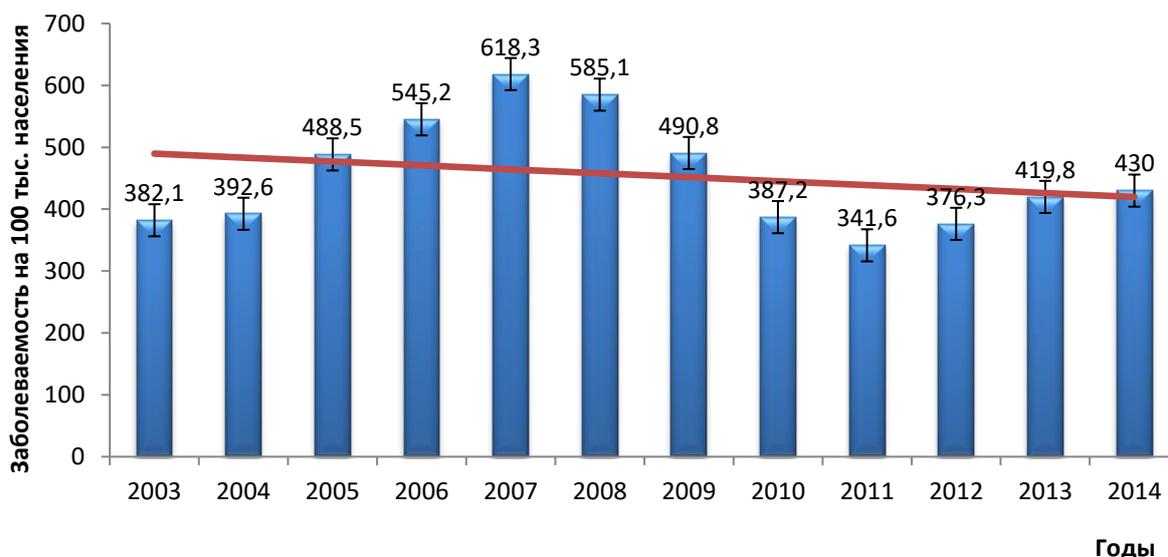
наименьшим в период массовой вакцинации ($p < 0,01$). Среднеголетний показатель составил $469,2 \pm 2,3$ на 100 тысяч населения (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями среди населения г. Перми - до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.) и период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) в показателях на 100 тысяч.

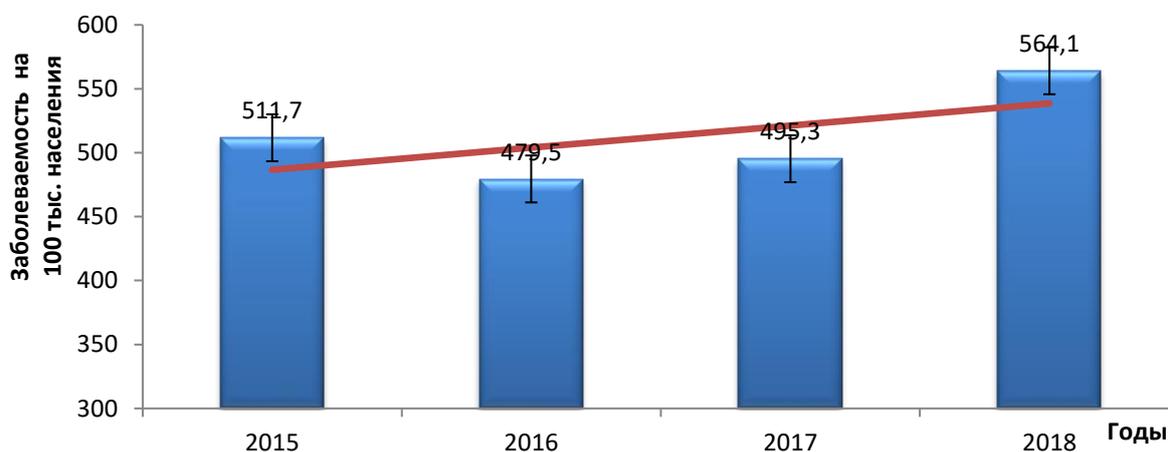
Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями в г. Перми в период до начала массовой вакцинации (2003-2014 гг.) характеризовалась тенденцией к стабилизации со среднегодовым темпом 0,70%; $p < 0,01$. Среднеголетний показатель заболеваемости пневмонией составил $454,8 \pm 2,1$ на 100 000 населения (Рисунок 3а).

На фоне проведения массовой вакцинации в *многолетней динамике заболеваемости пневмониями* наметилась средневывраженная тенденция к росту со среднегодовым темпом 1,69%; $p < 0,001$, среднеголетний показатель заболеваемости составил $512,6 \pm 2,1$ (Рисунок 3б).



Уровень заболеваемости Прямойлинейная тенденция

а)



Уровень заболеваемости Прямойлинейная тенденция

б)

Рисунок 3 – Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями среди населения г. Перми в различные периоды вакцинопрофилактики в 2003-2018 гг. (показатели на 100 тысяч):

а) до начала массовой иммунизации – 2003 – 2014 гг.;

б) в условиях массовой вакцинации – 2015 – 2018 гг.

За период наблюдения в течение 16 лет сохранялась *цикличность* заболеваемости пневмониями в 7 – 8 лет, в естественных условиях развития эпидемического процесса (до начала массовой иммунизации) и в период проведения массовой вакцинации (Рисунок 4). За период наблюдения в развитии

эпидемического процесса внебольничной пневмонии выявлено 2 полных цикла, включающих периоды эпидемического подъема и спада заболеваемости: первый цикл наблюдался с 2003 по 2009 гг., второй цикл - с 2010 по 2018 гг. Первый эпидемический цикл продолжался 7 лет и включал в себя отрицательную фазу (2003-2005 гг.) и продолжительностью 3 года, среднемноголетний показатель составил $421,1 \pm 2,8$, и положительную фазу с 2006 по 2009 гг. (продолжительностью 4 года), среднемноголетний показатель составил $559,8 \pm 2,4$ на 100 000 населения. Второй цикл продолжался 8 лет и включал в себя отрицательную фазу (2010-2014 гг.) продолжительностью 5 лет, среднемноголетний показатель составил $453,8 \pm 2,3$, положительную фазу (2015-2017 гг.) продолжительностью 3 года, среднемноголетний показатель – $495,5 \pm 5,2$.

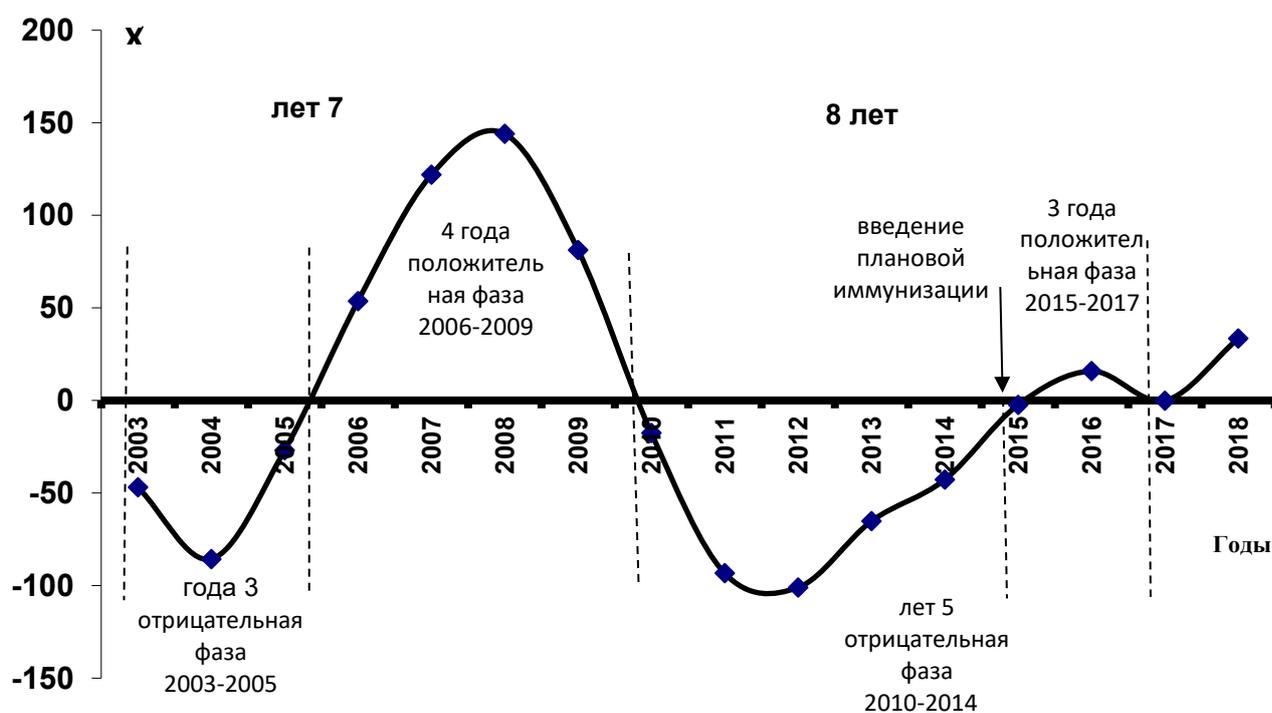


Рисунок 4 – Циклические колебания в многолетней динамике заболеваемости пневмониями (в периоды – до начала массовой иммунизации и проведения массовой вакцинации) среди населения г. Перми в 2003-2018 гг. (ось X – отклонение кривой фактической заболеваемости от многолетней прямолинейной тенденции).

Существенной статистической разницы между средними многолетними показателями положительных фаз обоих циклов - $559,8$ и $495,5$ на 100 000 населения не выявлено ($p > 0,005$).

Сравнительная оценка количества заболевших внебольничными пневмониями в каждом цикле эпидемического процесса не выявила статистических различий. Так, в первом цикле (2003-2009 гг.) переболело пневмониями 17 334 ребенка в возрасте до 5 лет, а родилось в этот период 126 029 детей ($13,7 \pm 0,15\%$ от числа родившихся детей). Во втором цикле (2010-2018 гг.) в эпидемический процесс было вовлечено 15 911 детей до 5 лет, тогда как родилось - 119496 ($13,3 \pm 0,14\%$ от числа родившихся детей).

Следовательно, при сохранении цикличности заболеваемости пневмониями на протяжении 16 лет в каждый эпидемический цикл заболело равное количество восприимчивых детей до 5 лет - доля которых составила $13,0\%$ от числа родившихся ($p > 0,05$).

Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями среди детей первого года жизни в период с 2004 по 2018 гг. (по данным регистрируемой заболеваемости территориального органа федеральной службы государственной статистики – форма № 14) характеризовалась неравномерностью распределения уровня заболеваемости по годам с колебаниями от 1226,2 в 2010 г. до 2712,0 в 2004 г. на 100 тысяч детей соответствующего возраста. При этом наблюдалась средневыраженная тенденция к снижению со среднегодовым темпом $1,7\%$; $p < 0,01$. Среднемноголетний показатель составил $1906,6 \pm 2,3$ на 100 тысяч госпитализированных детей (Рисунок 5а).

Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями среди детей первого года жизни в период до начала массовой иммунизации (2004-2014 гг.) характеризовалась средневыраженной тенденцией к снижению со среднегодовым темпом $3,59\%$; $p < 0,01$. Среднемноголетний показатель заболеваемости пневмонией составил $1927,06 \pm 2,1$ на 100 000 госпитализированных (Рисунок 5б).

На фоне проведения массовой вакцинации в *многолетней динамике* заболеваемости пневмониями среди детей до года наметилась стабилизация со среднегодовым темпом $0,94\%$; $p < 0,001$, среднемноголетний показатель заболеваемости составил $1850,4 \pm 2,1$ (Рисунок 5в).



Рисунок 5 – Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями детей первого года жизни в г. Перми в различные периоды вакцинопрофилактики 2004-2018 гг. (а), в период до начала массовой иммунизации 2004-2014 гг. (б) и в период массовой вакцинации (в) в 2015-2018 гг. (в показателях на 100 тысяч госпитализированных детей).

Оценка *многолетней динамики заболеваемости* пневмониями среди детей до 1 года (2004-2018 гг.) характеризовалась большим числом циклов (3 против 2 у населения в целом), меньшей их продолжительностью (4-6 лет против 7-8 лет среди совокупного населения), более выраженной амплитудой колебаний в довакцинальный период (уровень заболеваемости в 3,4 раза был выше по сравнению с показателем заболеваемости среди населения в целом), что связано с накоплением определенного массива восприимчивых лиц (Рисунок 6).

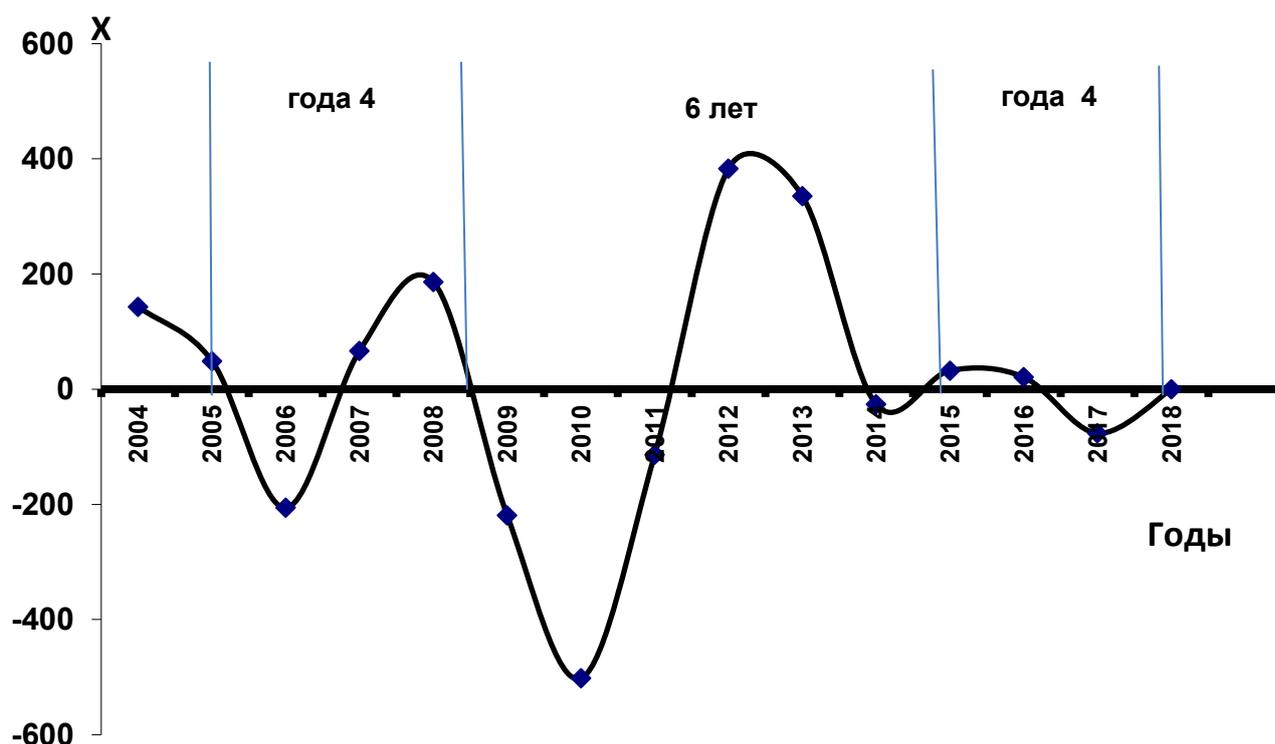


Рисунок 6. Циклические колебания в многолетней динамике заболеваемости пневмониями (в периоды – до начала массовой иммунизации и проведения массовой вакцинации) детей первого года жизни в г. Перми в 2004-2018 гг. (ось X – отклонение кривой фактической заболеваемости в показателях на 100 000 госпитализированных от многолетней прямолинейной тенденции).

За период наблюдения в развитии эпидемического процесса внебольничной пневмонии выявлено 3 полных цикла, включающих периоды эпидемического подъема и спада заболеваемости: первый цикл наблюдался с 2005 по 2008 гг., второй цикл – с 2009 по 2014 гг., третий – с 2015 по 2018 гг. Первый эпидемический цикл продолжался 4 года и включал в себя отрицательную фазу (2005-2006 гг.) продолжительностью 2 года, среднемноголетний показатель

составил $1996,8 \pm 2,8$ и положительную фазу с 2007 по 2008 гг. (продолжительностью 2 года), среднемноголетний показатель составил $2154,0 \pm 2,4$ на 100 000 населения. Второй цикл продолжался 6 лет и включал в себя отрицательную фазу (2009-2011 гг.) продолжительностью 3 года, среднемноголетний показатель составил $1555,6 \pm 2,3$, положительную фазу (2012-2014 гг.) продолжительностью 3 года, среднемноголетний показатель – $1839,1 \pm 5,2$. Третий цикл продолжался 4 года и включал в себя положительную фазу (2015 – 2016 гг.) продолжительностью 2 года, показатель заболеваемости составил $1792,4 \pm 5,2$, отрицательную фазу (2017-2018 гг.) продолжительностью 2 года, среднемноголетний показатель – $1908,4 \pm 5,4$. На фоне проведения массовой вакцинации детей раннего возраста в развитии эпидемического процесса внебольничной пневмонии сохранялась продолжительность циклов с 4 до 6 лет, среднемноголетние показатели заболеваемости в положительных фазах оставались достаточно высокими – 2154,0, 1839,1 и 1792,4 на 100 000 госпитализированных соответственно.

Анализ многолетней динамики смертности от пневмоний детей первого года жизни в г. Перми в период с 2003 по 2018 гг. в рассматриваемые нами периоды - до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.) и массовой вакцинации (2015-2018 гг.) – характеризовался выраженной тенденцией к снижению со среднегодовым темпом убыли 7,44%; $p < 0,001$ (Рисунок 7). Уровень смертности от пневмоний детей первого года жизни в период массовой вакцинации на изучаемой территории по среднемноголетним 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).

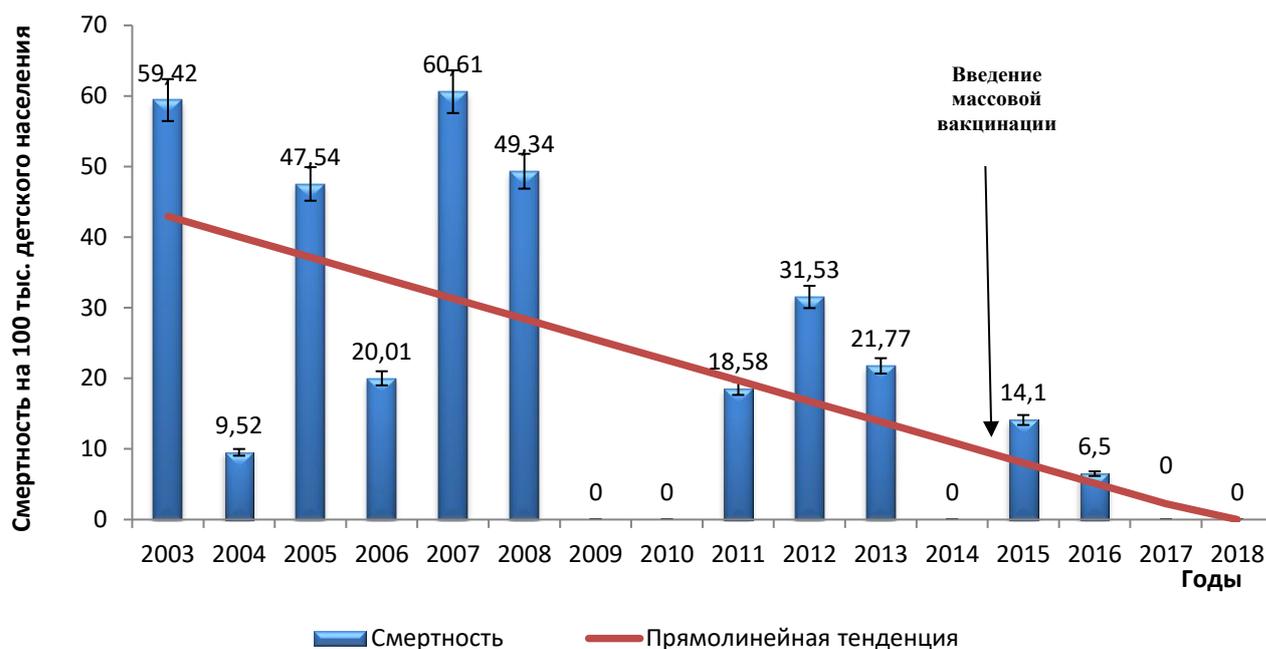


Рисунок 7 – Многолетняя динамика смертности от пневмоний детей первого года жизни в г. Перми в периоды – до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.) и проведения массовой вакцинации (2015-2018 гг.) (показатели на 100 тысяч детей).

При этом уровень смертности от пневмоний среди детей до 14 лет оставался неизменным в наблюдаемых периодах. Уровень смертности от пневмоний детей до 14 лет на изучаемой территории, по среднескользящим данным, составил 3,72 на 100 тысяч детей в период до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.) и в период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) уровень смертности был минимальным и составил 2,5 на 100 тысяч детей соответственно.

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

Следовательно, реализуемая 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). При анализе смертности от пневмоний среди детей до года уже на третьем году при реализации массовой вакцинации летальных исходов от пневмоний не зарегистрировано.

4.2 Внутригодовая (помесячная) динамика заболеваемости внебольничными пневмониями

В Российской Федерации с 2011 г. внебольничные пневмонии были введены в формы государственной статистической отчетности по инфекционным и паразитарным болезням (формы 1 и 2 утверждены приказом Росстата от 31 декабря 2010 г. № 482 в ред. от 20 декабря 2012 г.) "Об утверждении статистического инструментария для организации Роспотребнадзором федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения инфекционными и паразитарными болезнями и профилактическими прививками".

Проведенная оценка внутригодовой динамики заболеваемости внебольничных пневмоний по официальным данным (форма № 2) среди детей до 14 лет в разных возрастных группах выявила неравномерное распределение заболеваемости по месяцам в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2011-2018 гг.) на изучаемой территории: селективной иммунизации (2011-2014 гг.) и массовой вакцинации (2015-2018 гг.).

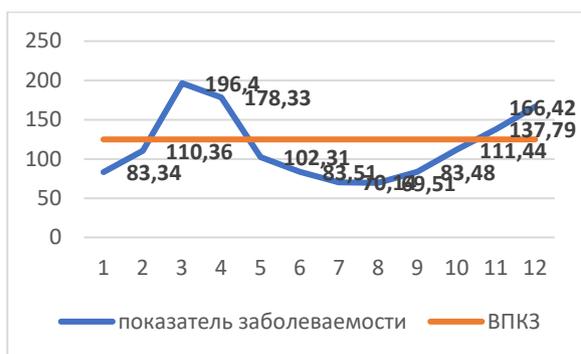
Оценка среднеголетних показателей *помесячной динамики заболеваемости* внебольничной пневмонией среди детей до 14 лет выявила на фоне проведения селективной иммунизации (2011-2014 гг.) зимне-весеннюю *сезонность*. Сезонный подъем начинался в октябре и продолжался до апреля месяца. При этом максимальный уровень заболеваемости, зарегистрированный в ноябре-декабре ($137,7 \pm 1,9$ и $59,0 \pm 2,0$ на 100 000 детей соответственно), был значительно выше по сравнению с верхним пределом круглогодичной заболеваемости ($85,5 \pm 1,9$ на 100 тысяч). Минимальный уровень отмечен в июле-августе ($42,2 \pm 1,4$ и $45,4 \pm 1,3$ на 100 000 детей соответственно). Индекс сезонности составил 7 при коэффициенте $74,8 \pm 0,6\%$ (Рисунок 8).

Аналогичная *сезонность* внебольничной пневмонией среди детей до 14 лет имела место в период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) при отсутствии статистических различий в показателях индекса и коэффициента сезонности ($p > 0,05$). Сезонный подъем, по среднеголетним данным, начинался аналогично в октябре и продолжался до марта месяца. Максимальный уровень заболеваемости, зарегистрированный в ноябре-декабре ($186,8 \pm 2,9$ и $219,6 \pm 3,0$ на 100 тысяч детей), превышал верхний предел круглогодичной заболеваемости ($116,6 \pm 2,9$ на 100 тысяч детей соответственно). Минимальный уровень отмечен в летние месяцы (июль-август), который составил $49,8 \pm 1,4$ и $40,8 \pm 1,3$ на 100 000 детей соответственно. Индекс сезонности составил 6 при коэффициенте $70,3 \pm 0,6\%$ ($p > 0,05$) (Рисунок 8).

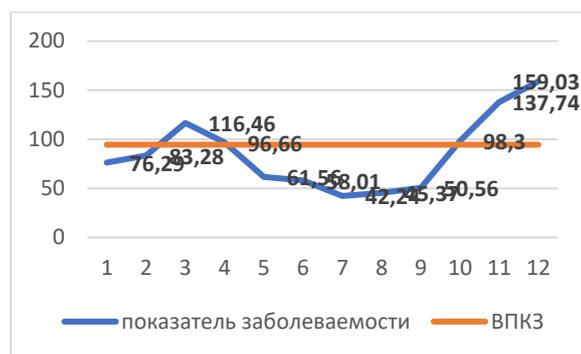
Оценка среднеголетних показателей *помесячной динамики заболеваемости* внебольничной пневмонией среди детей первого года жизни в период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) позволила заключить, что сезонный подъем начинался на месяц позже - в ноябре ($220,9 \pm 3,0$ на 100 тысяч детей) и заканчивался в марте. Заболеваемость внебольничной пневмонией в этом возрасте в феврале - марте месяце ($160,0 \pm 2,9$ и $175,2 \pm 2,9$ на 100 тысяч детей) при верхнем пределе круглогодичной заболеваемости ($142,9 \pm 3,0$ на 100 тысяч 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 составила 5 месяцев (ноябрь-март) против 7 (октябрь-апрель) среди детей до 14 лет. При меньшей продолжительности сезонного подъема интенсивность его у детей первого года жизни была более выраженной. Индекс сезонности у детей первого года жизни составил 5 против 7 у детей до 14 лет, коэффициент сезонности – $50,5 \pm 0,5$ против $74,8 \pm 0,6\%$ соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 8).

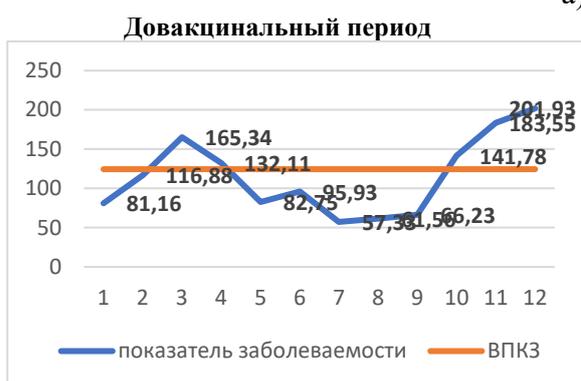
В периоды селективной и массовой вакцинации проведенная оценка внутригодовой динамики заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей в возрасте 3-6 лет, 7-14 лет и детей до 14 лет выявили абсолютную идентичность кривых колебаний помесечной динамики заболеваемости. Так, в период селективной иммунизации сезонный подъем среди детей в возрасте 3-6 лет по среднегодовалым данным начинался в октябре ($141,8 \pm 2,0$) и заканчивался в апреле месяце ($132,0 \pm 2,0$ на 100 тысяч детей), в период массовой вакцинации – в аналогичные месяцы сезонного подъема - $148,3 \pm 2,0$ и $115,5 \pm 2,0$ на 100 тысяч детей соответственно. Индекс сезонности составил 7, коэффициент сезонности $67,9 \pm 0,6$ и $70,2 \pm 0,6\%$ соответственно ($p > 0,05$) (Рисунок 8).



а)



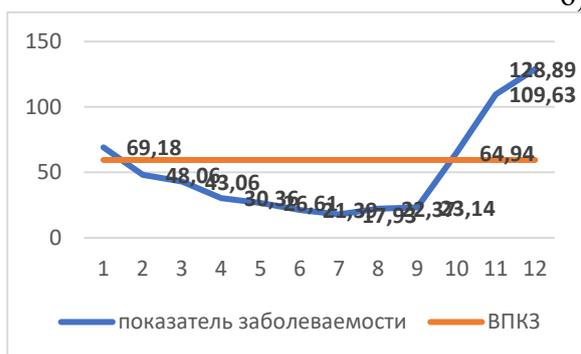
а)



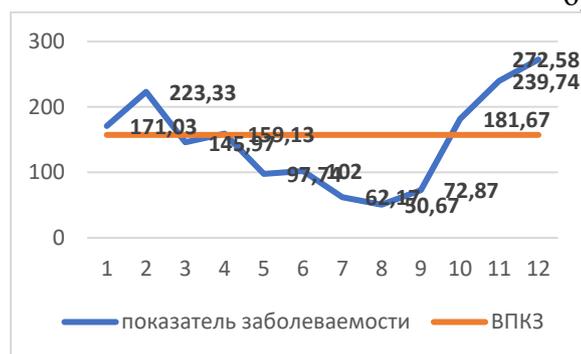
б)



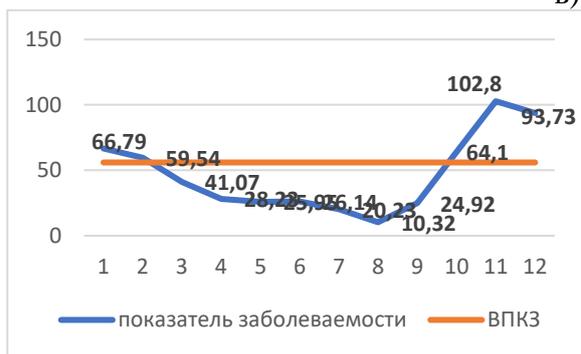
б)



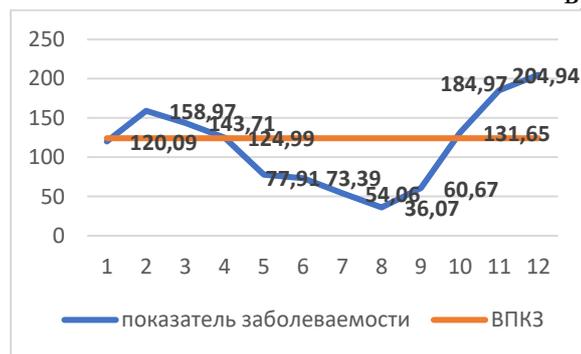
в)



в)



г)



г)

Рисунок 8 – Среднемноголетняя внутригодовая динамика заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей различного возраста в г. Перми в периоды: селективной иммунизации (2011-2014 гг.) и массовой вакцинации (2015-2018 гг.) (показатели на 100 тысяч соответствующего возраста).

Примечание: а - дети до года в довакцинальный период - до начала массовой иммунизации (2011-2014 гг.) и массовой вакцинации (2015-2018 гг.), б – дети 3-6 лет, в – дети 7-14 лет, г – дети до 14 лет (данные фактической заболеваемости и ВПКЗ).

Следовательно, в период 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 пневмонии 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 на изучаемой территории среди детей в возрасте 3-6 и 7-14 лет и детей до 14 лет в условиях селективной и массовой вакцинации не произошло.

4.3 Интенсивность эпидемического процесса внебольничной пневмонии в разных возрастных группах среди детей в период массовой вакцинации. Характеристика заболеваемости внебольничной пневмонией в детских организованных коллективах

Изучение профилактической эффективности применения ПКВ 13 в период массовой вакцинации детей раннего возраста (2015-2017 гг.) по данным электронных медицинских карт в системе единой информационно-аналитической системы «ПроМед» выявило наибольшее профилактическое влияние плановой массовой вакцинации на заболеваемость внебольничной пневмонией среди привитых детей в возрасте 1 год 11 месяцев 29 дней, получивших полный курс

профилактических прививок на первом и втором году жизни (схема «2+1») – 2 вакцинации и 1 ревакцинацию (Таблица 15).

Таблица 15 – Уровень заболеваемости внебольничной пневмонии неустановленной этиологии в группе привитых и непривитых детей в возрасте 1 год 11 месяцев 29 дней в г. Перми в 2015-2017 гг. (абс. число, показатели на 100 тысяч детей, $M \pm m$)

Заболеваемость в основной группе	Заболеваемость в группе сравнения	χ^2
Привитые	Непривитые	2,0
1619,9 \pm 0,78	15 233,7 \pm 2,5	
Привитые однократно	Непривитые	2,6
658,0 \pm 0,11	15 233,7 \pm 2,5	
Привитые двукратно	Непривитые	2,1
410,0 \pm 0,12	15 233,7 \pm 2,5	
Привитые до 6 месяцев	Непривитые	2,8
75,0 \pm 0,06	15 233,7 \pm 2,5	
Привитые после 6 месяцев	Непривитые	2,6
335,0 \pm 0,10	15 233,7 \pm 2,5	

Уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в группе привитых детей ($n=25062$) снизился в 9,4 раза и составил 1619,9 \pm 0,78 против 15 233,7 \pm 2,5 на 100 тысяч в группе не привитых детей ($n=19575$) ($p < 0,05$) (таблица 15). 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 не привитых детей ($p < 0,05$). Минимальным был уровень заболеваемости среди привитых детей до 6 месяцев, показатель составил 75,0 \pm 0,06 на 100 тысяч соответственно. Уровень заболеваемости среди несвоевременно получивших ПКВ13 детей старше 6 месяцев составил 335,0 \pm 0,10 и был в 4,5 раза выше по сравнению с детьми, привитыми своевременно до 6 месяцев (Таблица 15).

Проведение массовой вакцинации против пневмококковой инфекции среди детей раннего возраста (в объеме профилактических прививок 102 353,6 на

100 тысяч детей до 5 лет) обусловило снижение уровня заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей первого года жизни – на 4,1% (1850,4 на 100 тысяч госпитализированных против 1927,1 до начала массовой иммунизации соответственно) (Таблица 16, 17) на фоне снижения заболеваемости пневмониями стрептококковой этиологии среди привитых детей до 5 лет.

Влияние вакцинопрофилактики на снижение заболеваемости внебольничными пневмониями стрептококковой этиологии среди привитых детей до 5 лет против пневмококковой инфекции подтверждено результатами корреляционного (Таблица 18), дисперсионного (Таблица 19) и регрессионного анализа (Таблица 20). Коэффициент корреляции между уровнем заболеваемости стрептококковыми пневмониями и объемом профилактических прививок среди детей до 5 лет на 100 тысяч составил 0,97 ($p < 0,05$). Коэффициент регрессии составил 36,30 при $p < 0,001$, т.е. на фоне увеличения объема профилактических прививок детей до 5 лет против пневмококковой инфекции на 1%, уровень заболеваемости внебольничными пневмониями уменьшался ежегодно на 36,30 на 100 тысяч соответственно. Коэффициент детерминации составил $R^2 = 91,0\%$ при значимости $F = 0,01$ и вероятности 95,0% (Таблица 19).

Таблица 16 – Уровень заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей до 1 года в г. Перми в различные периоды: до начала массовой иммунизации в 2004-2014 гг. и массовой вакцинации в 2015-2018 гг. (показатели на 100 тысяч, $M \pm m$)

Период до начала массовой иммунизации											
2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	$M \pm m$
2712,0 \pm 2,3	2082,3 \pm 2,8	1911,3 \pm 2,3	2374,0 \pm 2,8	1934,1 \pm 2,6	1384,3 \pm 2,2	1226,2 \pm 2,8	2056,3 \pm 2,7	2152,0 \pm 2,8	1930,3 \pm 2,4	1434,9 \pm 2,2	1927,1 \pm 2,8
Период массовой вакцинации											
2015		2016		2017		2018		$M \pm m$			
2091,5 \pm 2,8		1493,3 \pm 2,9		2014,7 \pm 2,9		1802,1 \pm 2,8		1850,4 \pm 2,8			

Таблица 17 – Уровень заболеваемости внебольничной пневмонией среди различных возрастных групп населения в г.Перми в различные периоды: массовой иммунизации в 2015-2018 гг. и селективной вакцинации в 2011-2014 гг. (показатели на 100 тысяч соответствующего возраста, $M \pm m$)

Наименование контингента	Период массовой иммунизации					Период селективной вакцинации				
	2015	2016	2017	2018	$M \pm m$	2011	2012	2013	2014	$M \pm m$
Дети 3-6 лет	1766,9 \pm 2,3	1843,7 \pm 2,4	1724,3 \pm 2,3	2509,5 \pm 2,4	1961,1 \pm 2,3	916,4 \pm 2,4	1229,0 \pm 2,3	1640,0 \pm 2,3	1760,8 \pm 2,4	1386,5 \pm 2,3
Дети 3-6 лет ДДУ	1824,2 \pm 2,4	1900,0 \pm 2,4	1685,1 \pm 2,4	2561,0 \pm 2,3	1742,6 \pm 2,4	822,4 \pm 2,1	1171,0 \pm 2,2	1562,0 \pm 2,3	1798,8 \pm 2,4	1338,5 \pm 2,3
Дети 3-6 лет неорг	1467,6 \pm 2,4	1418,4 \pm 2,4	2071,3 \pm 2,5	1998,6 \pm 2,4	1738,9 \pm 2,4	1537,4 \pm 2,4	1585,0 \pm 2,4	2034,0 \pm 2,5	1588,6 \pm 2,4	1686,3 \pm 2,4
Дети 7-14 лет	672,7 \pm 1,9	525,6 \pm 1,8	480,1 \pm 1,7	1198,1 \pm 2,0	719,1 \pm 1,8	346,7 \pm 1,7	661,0 \pm 1,8	837,2 \pm 1,8	577,7 \pm 1,7	605,7 \pm 1,8
Дети 0 - 14 лет*	1210,2 \pm 2,2	1196,9 \pm 2,2	1338,8 \pm 2,2	1536,9 \pm 2,2	1320,7 \pm 2,2	782,5 \pm 2,2	936,2 \pm 2,2	1230,4 \pm 2,4	1186,6 \pm 2,4	757,1 \pm 2,3
Взрослые	411,4 \pm 1,6	458,6 \pm 1,7	412,5 \pm 1,6	466,1 \pm 1,7	437,15 \pm 1,6	243,7 \pm 1,5	267,8 \pm 1,6	270,6 \pm 1,6	269,7 \pm 1,6	263,0 \pm 1,6

Примечание: *заболеваемость в показателях на 100 000 госпитализированных лиц.

Таблица 18 – Данные корреляционного анализа между уровнем заболеваемости внебольничными пневмониями стрептококковой этиологии и объемом профилактических прививок среди детей до 5 лет против пневмококковой инфекции

Регрессионная статистика		
Множественный R	0,97	Корреляция
R-квадрат	0,93	
Нормированный R-квадрат	0,91	Детерминация
Стандартная ошибка	3,22	
Наблюдения	5	

Таблица 19 – Данные дисперсионного анализа между уровнем заболеваемости внебольничными пневмониями стрептококковой этиологии и объемом профилактических прививок среди детей до 5 лет против пневмококковой инфекции

Дисперсионный анализ						
	Df	SS	MS	F	Значимость F	
Регрессия	1,00	436,79	436,79	42,14	0,01	Достоверность
Остаток	3,00	31,08	10,36			
Итого	4,00	467,88				

Таблица 20 – Данные регрессионного анализа между уровнем заболеваемости внебольничными пневмониями стрептококковой этиологии и объемом профилактических прививок среди детей до 5 лет против пневмококковой инфекции

	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-статистика	P-Значение	Нижние 95%	Верхние 95%	Нижние 95,0%	Верхние 95,0%
Y-пересечение	88,22	2,43	36,30	0,00004	80,49	95,95	80,49	95,95
Переменная X 1 (коэф. регрессии)	-0,0003	0,00004	-6,49	0,04	-0,0003	-0,0001	-0,0004	-0,0001

На фоне проведения массовой вакцинации детей раннего возраста установлена зависимость величины удельного веса пневмоний стрептококковой этиологии (в структуре пневмоний) от объемов профилактических прививок среди детей в возрасте до 5 лет (Рисунок 9).

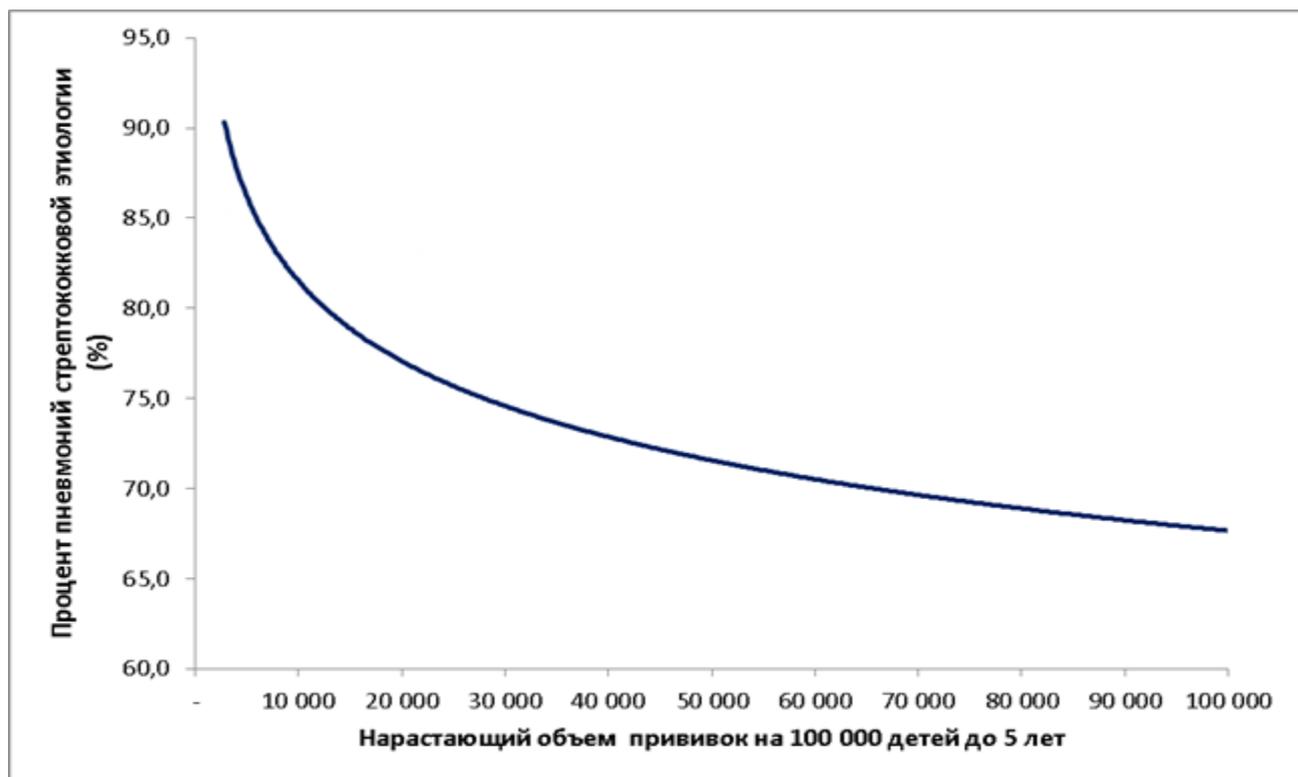


Рисунок 9. Регрессионная зависимость величины удельного веса пневмоний стрептококковой этиологии (%) среди детей до 5 лет от объемов профилактических прививок в Перми, 2015-2018 гг.

Оценка состояния привитости детей до 5 лет против пневмококковой инфекции по данным формы № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (на 31 декабря 2019 г.) позволила заключить, что кумулятивный объем профилактическими прививками составил 78,5 %: количество детей, получивших иммунизацию, составило 68 294 младенцев против 86 960 детей до 5 лет, состоящих на учете в медицинских организациях. Для обеспечения 95% кумулятивного объема профилактических прививок детей до 5 лет необходимо, как минимум еще 3 года, при ежегодном своевременном охвате профилактическими прививками не менее 9 100 детей против пневмококковой инфекции.

При оценке эпидемического процесса внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.) отмечалась высокая *очаговость* в детских организованных коллективах (детские

дошкольные учреждения и общеобразовательные школы). Регистрировалась неединичная заболеваемость в детских организованных коллективах, пораженность которых составила 12,8 на 1000 детей. Средняя продолжительность зарегистрированных эпидемических вспышек составила 10 недель.

В период проведения массовой вакцинации детей первого года жизни (2015-2017 гг.) существенно изменилась *очаговость*. Очагов внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии в детских организованных коллективах с неединичной заболеваемостью не регистрировалось. Заносы внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии не имели дальнейшего эпидемиологического распространения в организованных детских коллективах. По сравнению с периодом до начала массовой иммунизации пораженность детских организованных коллективов сократилась в 4,1 раза и составила 3,1 на 1000 детей ($p < 0,05$). Средняя продолжительность уменьшилась с 10 до 1,5 недель ($p < 0,05$).

4.4 Сравнительная оценка экономической эффективности при разных стратегиях иммунизации – селективной и массовой вакцинации

Одним из следующих направлений настоящей работы явилось проведение экономической оценки эффективности двух реализованных стратегий вакцинации – селективной и массовой (2011-2018 гг.) на изучаемой территории.

Затраты, связанные с закупкой ЛИБП, составили в период селективной иммунизации 20,9 млн руб., в период массовой вакцинации – 115,6 млн руб. (таблица 21). Затраты, связанные с нежелательными явлениями после вакцинации (4,4 % вакцинированных детей – 482 человека), рассчитаны исходя из стоимости первичного посещения 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 помощи на дому - 720,85 руб.

Таблица 21 – Затраты на вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции при разных стратегиях иммунизации детей до 5 лет (результаты экономического расчета и оценки)

Основные параметры	Массовая вакцинация	Селективная иммунизация
Прививаемый контингент	Дети до 2 лет	Дети с 2 до 5 лет групп высокого риска
Используемые вакцины	ПКВ13	ПКВ7, ПКВ13, ППВ 23
Количество израсходованных доз	96414	396 (ПКВ7, ПКВ13), 11461 (Пневмо23)
Цена 1 дозы (с НДС, руб.)	1199,0	1563,7 (ПКВ7, ПКВ13), 1770,0 (ПКВ23)
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

Затраты на оказание специализированной медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационаре (средний уровень госпитализации составил 70%) проведены из расчета стоимости вызова бригады скорой медицинской помощи (2787,84 руб.) и стоимости законченного случая

заболевания – 36341,22 руб. Стоимость оказания медицинской помощи при внебольничной пневмонии в амбулаторно-поликлинических условиях включала в себя: первичное посещение врача участкового 290,00 руб., повторное посещение врача-участкового (2 раза) 221,00 руб., вызов бригады неотложной медицинской помощи – 720,85 руб, взятие крови для исследования общего анализа 50,00 руб., стоимость ОАК – 209,00 руб., ОАМ 209,00 руб., рентгенологическое исследование легких - 144,00 руб., бактериологическое исследование мокроты 104,00 руб. с определением чувствительности выделенного микроорганизма к антибиотикам – 104,00 руб. (Таблица 21).

Проведенный анализ затрат с использованием пневмококковых вакцин установил, что общие затраты на реализацию массовой вакцинации детей раннего возраста составили 597,398 млн. руб. против 468,652 млн. руб. при селективной иммунизации детей в возрасте 2 – 5 лет групп повышенного риска.

Оценка профилактического эффекта выявила, что в условиях плановой массовой вакцинации предупрежден 6661 случай внебольничной пневмонии, при селективной иммунизации – 675 случаев. 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 ($p < 0,05$). Экономическая эффективность при проведении массовой вакцинации с использованием ПКВ 13 на 1000 привитых жителей г. Перми была в 3,3 раза выше и составила - 4,8065 млн. руб. против 1,4504 млн. руб. при проведении селективной иммунизации ($p < 0,05$).

Таким образом, реализуемая массовая вакцинопрофилактика детей первого года жизни против пневмококковой инфекции на территории крупного промышленного центра Западного Урала (при объеме профилактических прививок 102353,6 на 100 тысяч детей до 5 лет) с охватом прививками 95,0% обусловило ряд изменений в проявлениях эпидемического процесса внебольничной пневмонии: наметилась тенденция в многолетней динамике заболеваемости к снижению со среднегодовым темпом убыли 1,7%; сезонный

подъем среди детей до года начинался на месяц позже - в ноябре ($220,9 \pm 3,0$ на 100 000 детей) и регистрируемая заболеваемость в феврале - марте ($320,1 \pm 3,0$ и $237,6 \pm 2,9$ на 100 000 детей) коррелировала с таковой заболеваемостью гриппа и ОРЗ ($r=0,890$; $p=0,001$) при наличии достоверных различий в показателях индекса и коэффициента сезонности при сравнении значений среди детей до года - 5 против 7 у детей до 14 лет, коэффициент сезонности - $50,5 \pm 0,5$ и $74,8 \pm 0,9\%$ соответственно ($p < 0,05$); снизился уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в группе привитых детей ($1619,9 \pm 0,78$ на 100 тысяч против $15233,7 \pm 2,5$ в группе непривитых детей, отношение шансов и его доверительного интервала составило $9,40$ [95% ДИ $8,46-10,44$] при минимальном уровне заболеваемости среди привитых детей до 6 месяцев - $75,0 \pm 0,06$ на 100 тысяч, среди неорганизованных детей 3 - 6 лет - на $5,0\%$ (с $1686,3$ до $1652,4$ на 100 тысяч детей данного возраста), и школьников в возрасте 7 - 14 лет на $14,0\%$ (с $605,7$ до $559,5$ на 100 тысяч детей соответственно); очагов внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии в детских организованных коллективах с неединичной заболеваемостью не регистрировалось; имели место только заносы инфекции без эпидемиологического распространения (пораженность в них сократилась в $4,1$ раза и составила $3,1$ на 1000 детей со средней продолжительностью $1,5$ недели).

Проводимая массовая вакцинация детей первого года жизни обусловила снижение смертности от пневмоний в $5,6$ раза, по среднемноголетним данным с $28,93$ в период до начала массовой иммунизации до $5,15$ на 100 тысяч детей и обеспечила отсутствие смертности от пневмоний к третьему году реализации данной стратегии.

Проведенная оценка экономической эффективности двух стратегий иммунизации детей против пневмококковой инфекции - массовой и селективной, позволила установить наибольшую рентабельность стратегии массовой вакцинации.

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (2012-2018 гг.): ДО НАЧАЛА ПРОВЕДЕНИЯ МАССОВОЙ ИММУНИЗАЦИИ (2012-2014 гг.) И РЕАЛИЗАЦИИ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ (2015-2018 гг.)

5.1 Характеристика пролеченных детей с внебольничными пневмониями в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2012-2018 гг.): до начала проведения массовой иммунизации (2012-2014 гг.) и реализации массовой вакцинации (2015-2018 гг.)

В период наблюдения в течение 7 лет (2012 по 2018 гг.) в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в педиатрическом отделении ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (КДКБ) ежегодно получали лечение дети, проживающие на территории города Перми, с заболеваниями верхних дыхательных путей (острые респираторные инфекции, острый назофарингит, острый бронхит, внебольничная пневмония, бронхиальная астма, острый отит). Среднее количество пролеченных детей в отделении составило $2229,9 \pm 0,51$ пациентов в год, размах колебаний составил от 2152 детей в 2018 г. до 2360 пролеченных в 2017 г. (Рисунок 10).

В периоды до начала массовой иммунизации (2012-2014 гг.) и массовой вакцинации (2015-2018 гг.) в педиатрическом отделении ГБУЗ ПК «КДКБ» пролечено 2463 больных детей с диагнозом «внебольничная пневмония», рентгенологическое подтверждение клинического заболевания 100%. Из них 1356 – лица мужского пола ($55,1 \pm 3,0\%$) и 1107 – лица женского пола ($44,9 \pm 3,0\%$) в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Среднее количество пролеченных детей в отделении с внебольничными пневмониями составило $351,9 \pm 3,1$ в год, размах колебаний составил от 176 детей в 2012 г. до 608 пролеченных в 2018 г.

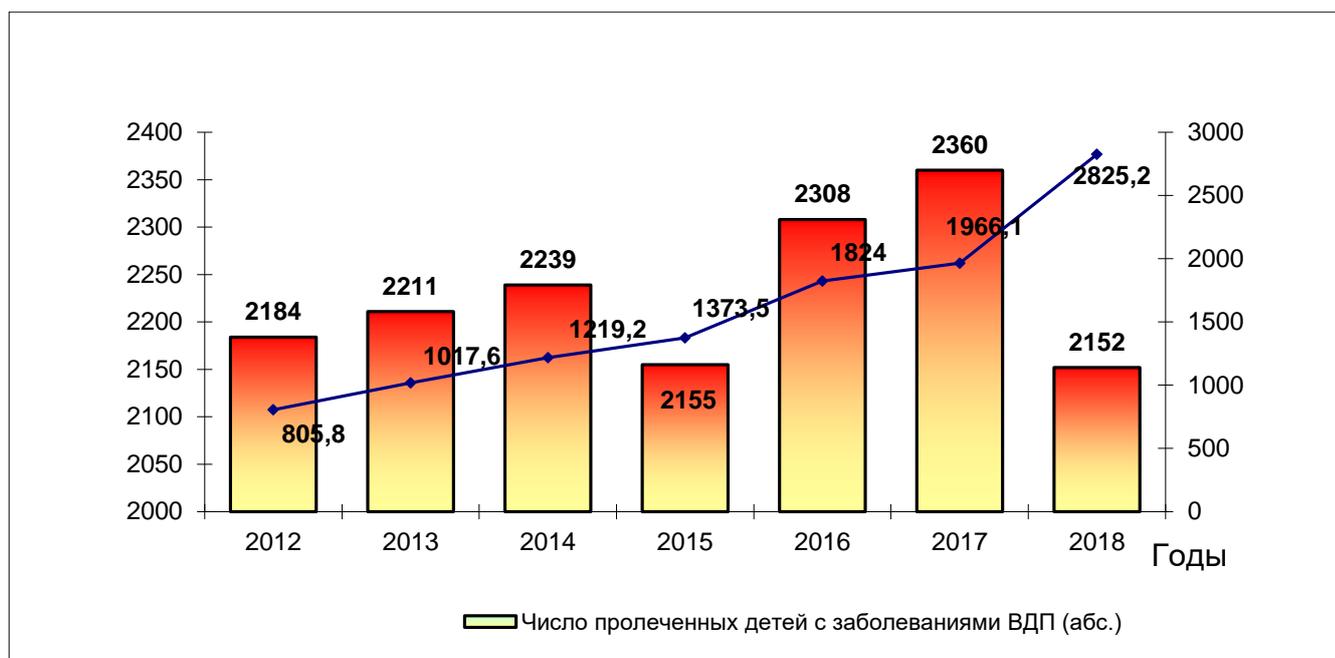


Рисунок 10 – Число пролеченных детей с заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП) (абс.) и количество госпитализированных детей с внебольничной пневмонией в педиатрическом отделении в 2012-2018 гг. (в показателях на 10 000).

В соответствии с медико-экономическими стандартами оказания специализированной медицинской помощи клиническое обследование заболевших детей с диагнозом «внебольничная пневмония» включало: анализ анамнестических и эпидемиологических данных, жалоб, данных объективного осмотра при поступлении в отделение, в динамике и при выписке больных.

Целью настоящего направления явилось изучение возрастно-этиологической структуры заболевших детей с внебольничной пневмонией в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2012-2018гг.): до начала массовой иммунизации (2012-2014 гг.) и проведения массовой вакцинации (2015-2018гг.).

Проведенный анализ количества заболевших в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2012-2018 гг.) позволил выявить существенное различие среднегодового количества больных, госпитализированных в отделение – $224,7 \pm 2,0$ в период до начала массовой иммунизации и $447,2 \pm 3,4$ детей в период массовой вакцинации ($p < 0,05$).

Среднее пребывание больного с внебольничной пневмонией в отделении в период до начала массовой иммунизации (2012 – 2014 гг.) составило $13,2 \pm 0,31$ дня, размах колебаний составил от 8 до 28 дней. В период массовой вакцинации (2015 – 2018 гг.) средняя длительность пребывания больного составила $10,4 \pm 0,29$ дня, размах колебаний - от 8 до 21 дня ($p > 0,05$). Изменения среднего пребывания больного в отделении в сторону уменьшения в период массовой вакцинации (2015-2018 гг.), связано с внедрением в клиническую практику медико-экономических стандартов.

В течение 7 лет (2012-2018 гг.) в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции выявились изменения в возрастном составе заболевших детей, связанные с проведением массовой вакцинации детей в г. Перми, начиная с декабря 2014 г. (таблица 20). Анализ количества пролеченных детей с внебольничной пневмонией установил увеличение числа госпитализированных, показатель составил $10,1 \pm 1,8$ в период до начала массовой иммунизации (2012 – 2014 гг.) против $20,1 \pm 2,1$ в период массовой вакцинации (2015 – 2018 гг.). При этом 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 ($p > 0,05$) (Таблица 22).

Как видно из таблицы 20, на фоне проведения массовой вакцинации (2015 – 2018 гг.) 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 (2012 – 2014 гг.) составило $42,2 \pm 2,4$ против $53,4 \pm 2,3$ на 10 000 пролеченных в период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) ($p < 0,05$) (Рисунок 11).

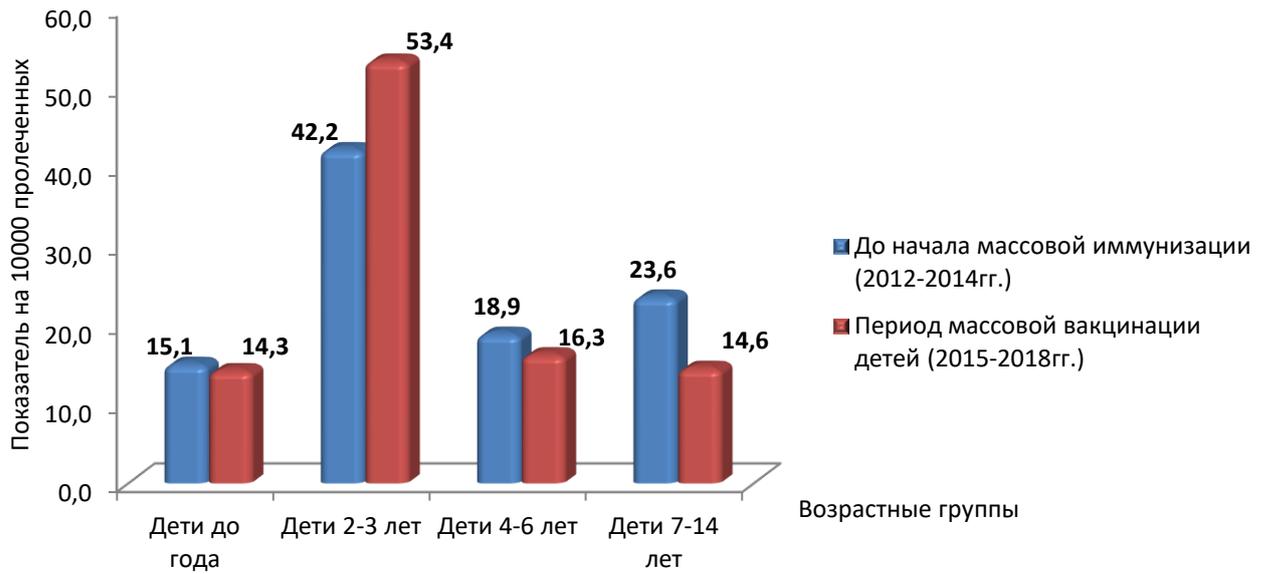


Рисунок 11. Количество госпитализированных детей с внебольничной пневмонией в разных возрастных группах в периоды: до начала массовой иммунизации (2012-2014гг.) и массовой вакцинации детей (2015-2018 гг.) (показатели на 10 000 пролеченных соответствующих возрастных групп).

Таблица 22 – Возрастной состав больных детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в педиатрическое отделение, в период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) и в период до начала массовой иммунизации (2012-2014 гг.) (показатели на 10 000 пролеченных, $M \pm m$ *)

Наименование контингента	Период массовой вакцинации					Период до начала массовой иммунизации			
	2015	2016	2017	2018	$M \pm m$	2012	2013	2014	$M \pm m$
Дети до года	12,5±2,0	16,9±2,2	14,7±2,1	13,1±2,1	14,3±2,1	11,9±2,2	15,6±2,2	17,9±2,3	15,1±2,2
Дети 2-3 лет	53,7±2,3	56,5±2,3	54,0±2,3	49,3±2,3	53,4±2,3 *	38,0±2,3	42,6±2,4	46,1±2,4	42,2±2,4*
Дети 4-6 лет	18,2±2,1	15,2±2,1	17,4±2,2	14,3±2,2	16,3±2,2	20,4±2,3	18,6±2,3	17,5±2,2	18,9±2,3
Дети 7-14 лет	15,5±2,1	8,0±1,9	12,7±2,1	22,2±2,2	14,6±2,2 *	29,5±2,3	23,1±2,2	18,3±2,3	23,6±2,2*
Итого:	13,7±2,1	18,2±2,1	19,6±2,1	28,2±2,3	20,1±2,1	8,0±1,7	10,1±1,8	12,1±1,9	10,1±1,8

Примечание: * значимость показателя $p < 0,05$.

В период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) число пролеченных детей с внебольничной пневмонией в возрасте 4 - 6 лет уменьшилось на 15,6%: число госпитализированных составило 16,3 в период массовой вакцинации (2015 – 2018 гг.) против 18,9 на 10 000 пролеченных детей в период до введения массовой иммунизации (2012 – 2014 гг.) ($p>0,05$) (таблица 22, рисунок 11). 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 проведения массовой вакцинации (2012 – 2014 гг.) составило $23,6\pm 2,2$ против $14,6\pm 2,2$ на 10 000 пролеченных детей в период массовой вакцинации (2015 – 2018 гг.) ($p < 0,05$) (Таблица 22, Рисунок 11).

Следовательно, в период проведения массовой вакцинации (2015 – 2018 гг.) среди госпитализированных детей с внебольничной пневмонией произошло перераспределение в возрастной структуре пациентов в сторону увеличения количества заболевших в возрастной группе от 2 до 3 лет на 26,5%: число пролеченных в период массовой вакцинации составило $53,4\pm 2,3$ против $42,2\pm 2,4$ на 10 000 детей в период до начала массовой иммунизации (2012-2014 гг.). При этом количество пролеченных школьников в возрасте 7 - 14 лет снизилось на 61,6%: количество госпитализированных школьников в период массовой вакцинации составило $14,6\pm 2,2$ против $23,6\pm 2,2$ на 10 000 пролеченных в период до начала массовой иммунизации (2012 – 2014 гг.) ($p < 0,05$). Количество пролеченных детей первого года жизни с внебольничной пневмонией уменьшилось на 5,3% и составило 14,3 в период массовой вакцинации против 15,1 на 10 000 пролеченных больных в период до начала массовой иммунизации ($p>0,05$).

В целом на изучаемой территории в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2004-2018 гг.) количество госпитализированных детей первого года жизни с внебольничной пневмонией уменьшилось на 4,1% и составило 19271,0 до начала массовой иммунизации

против 18504,0 в период массовой вакцинации на 10 000 пролеченных детей (соответствующего возраста) (Рисунок 12).

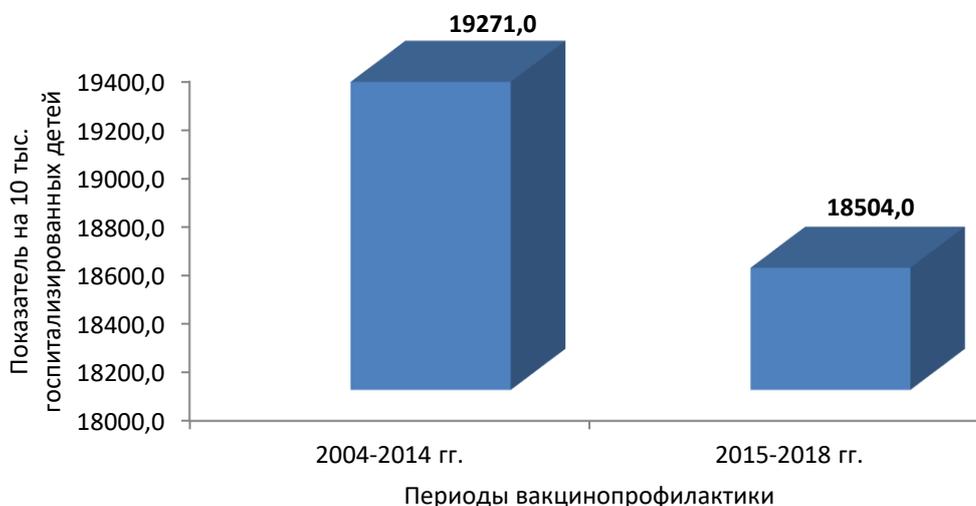


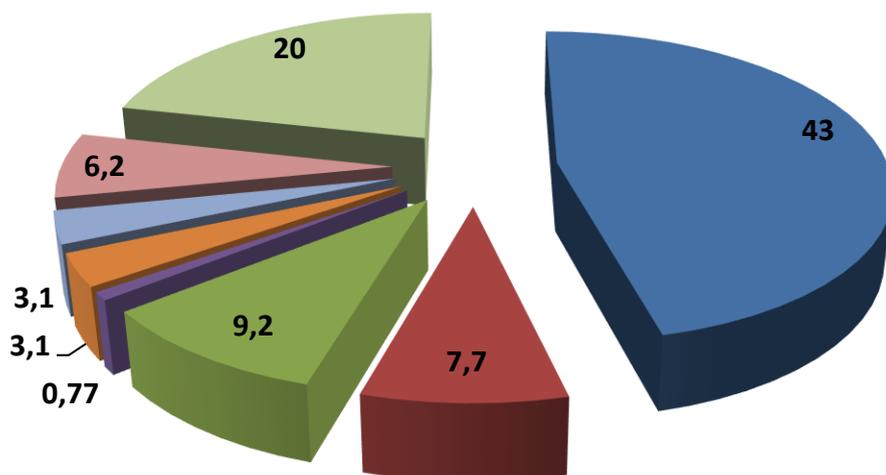
Рисунок 12 – Количество госпитализированных детей первого года жизни с внебольничной пневмонией в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: до начала массовой иммунизации (2004-2014 гг.) и массовой вакцинации детей (2015-2018 гг.) (показатели на 10 000 пролеченных)

Проведенная 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 (2012-2014 гг.) 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 ($61,9 \pm 2,4\%$) (Таблица 23, Рисунок 13).

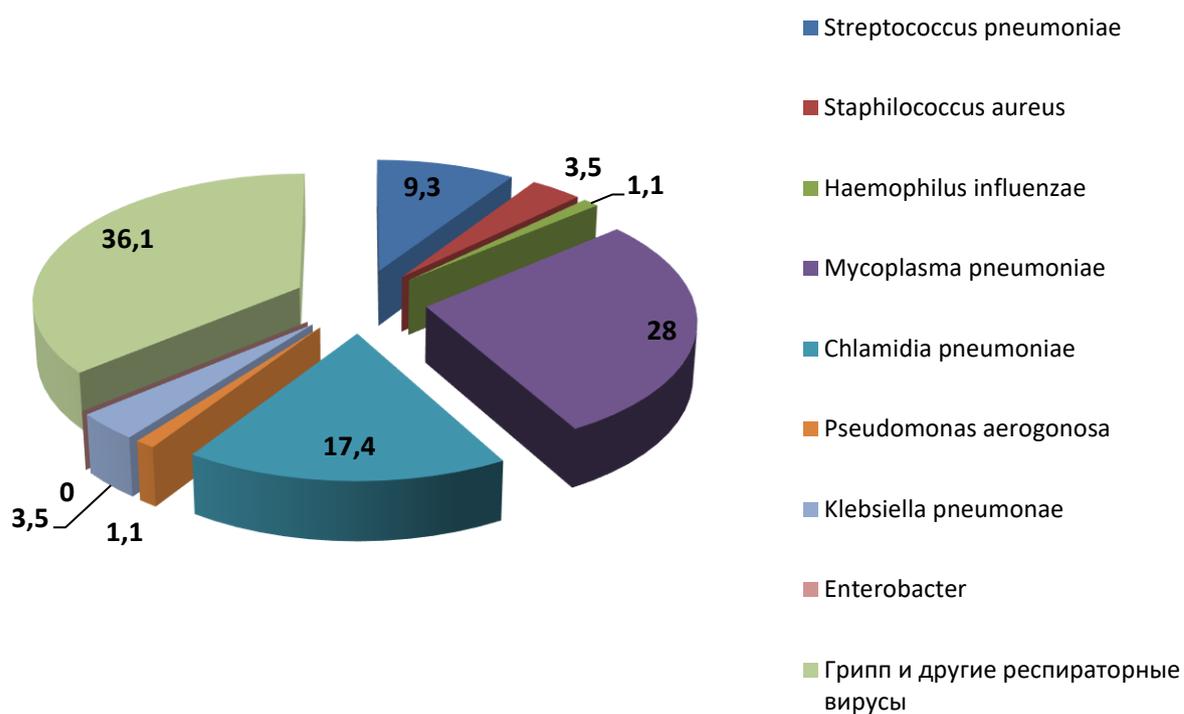
Таблица 23 – Микробный пейзаж возбудителей, выделенных из мокроты больных детей в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: до начала массовой иммунизации (2012-2014 гг.) и массовой вакцинации (2015-2018 гг.) (абс. число, %±m*)

Вид микроорганизма	Период до начала массовой иммунизации (2012-2014 гг.)		Период массовой вакцинации (2015-2018гг.)	
	абс.	%±m	абс.	%±m
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	43,0 ±2,4	16	9,3±2,2*
<i>Staphilococcus aureus</i>	5	7,7±1,8	6	3,5±1,4
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	9,2±1,8	2	1,1±0,79
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5	7,7±1,8	48	28,0±3,4**
<i>Chlamidia pneumoniae</i>	0		30	17,4±2,8
<i>Pseudomonas aeroginosa</i>	2	3,1±1,4	2	1,1±0,79
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3,1±1,4	6	3,5±1,4
<i>Enterobacter</i>	4	6,2±1,7	0	
<i>Вирусы гриппа и других респираторных инфекций</i>	13	20,0±1,2	62	36,1±3,6

Примечание: * p=0,003, **p=0,042.



a)



б)

Рисунок 13 – 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 детей (2015-2018 гг.) (в %)

При этиологической расшифровке заболевших в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) в микробном пейзаже выделялись 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 13).

При верификации диагноза у пациентов с внебольничной пневмонией с использованием диагностического ПЦР-метода антиген *S. pneumoniae* в мокроте определялся в 3,1 раза чаще ($7,5 \pm 1,46\%$) (21 положительных из 281 обследованных), чем при бактериологическом посеве $3,2 \pm 0,98\%$ (9 положительных из 218 обследованных) ($\chi^2=9,83$; $p=0,0001$).

Следовательно, выявлены отличия в этиологической структуре заболевших детей в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (массовой вакцинации и до начала массовой иммунизации детей) 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 $7,7 \pm 1,8\%$, $p=0,042$).

5.2 Серотипы пневмококка, выделенные среди детей до 5 лет с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей

В 2014-2015 гг. в педиатрическом отделении ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» организован мониторинг слежения за циркулирующими штаммами *Streptococcus pneumoniae* от больных с диагнозом ОРВИ, а затем в 2016-2018 гг. слежение продолжалось в рамках эпидемиологического мониторинга

распространения пневмококковых серотипов в России (Протокол многоцентрового международного проспективного исследования особенностей пневмококковой инфекции SAPIENS).

Анализ выделенных *S. pneumoniae* среди детей до 5 лет 11 мес. 29 дней с респираторными инфекциями позволил установить среди заболевших более 20 серотипов/групп пневмококка: на долю серотипов 1, 2, 4, 7F, 8, 9N, 18C, 15C, 15A/15F приходилось по 1,1% (Таблица 24), на серотипы 3 и 35F/47F – по 2,2%, на 6A, 11A, 15B и 23A – по 3,3%, на серотип 6B – 7,7%, на серотипы 9V и 14 приходилось 8,8%, на серотип 19A – 9,9%, на серогруппу 19F – 13,2 %, на серотип 23F- 17,6%, невакцинальные штаммы циркулировали в 7,7% случаев и удельный вес нетипируемых штаммов составил 6,6%.

Таблица 24 – Серотипы *S. pneumoniae*, обусловившие заболевания верхних и нижних дыхательных путей среди детей до 5 лет (абс. число, %±m)

Серотип/серогруппа	Количество полученных образцов	
	абс.	%±m
1	1	1,1±0,45
2	1	1,1±0,45
3	2	2,2±0,53
4	1	1,1±0,45
6A/6B	10	11,0±3,2
7F	1	1,1±0,45
8	1	1,1±0,45
9N/9V	9	9,9±3,1
11A	3	3,3±1,8
14	8	8,8±2,9
15B	3	3,3±1,8
18C	1	1,1±0,45
19A	9	9,9±3,1
19F	12	13,2±3,5
23F	16	17,6±3,6
15C	1	1,1±0,45
15A/15F	1	1,1±0,45
23A	3	3,3±1,8
35F/47F	2	2,2±0,53
Нетипируемые:	6	6,6±1,6
Итого:	91	100

Наиболее часто среди детей на фоне респираторной инфекции выделялись следующие 7 серотипов *S. pneumoniae*: 6A/6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, на долю которых приходилось $69,3 \pm 2,1\%$ (Рисунок 14). Как показано на Рисунке 15, перекрытие вакцинальными штаммами для различных вакцин для ПКВ 10 составило 60,5%, ПКВ 13 – 75,9%, ППВ 23 – 82,5% у детей до 5 лет при респираторной инфекции.

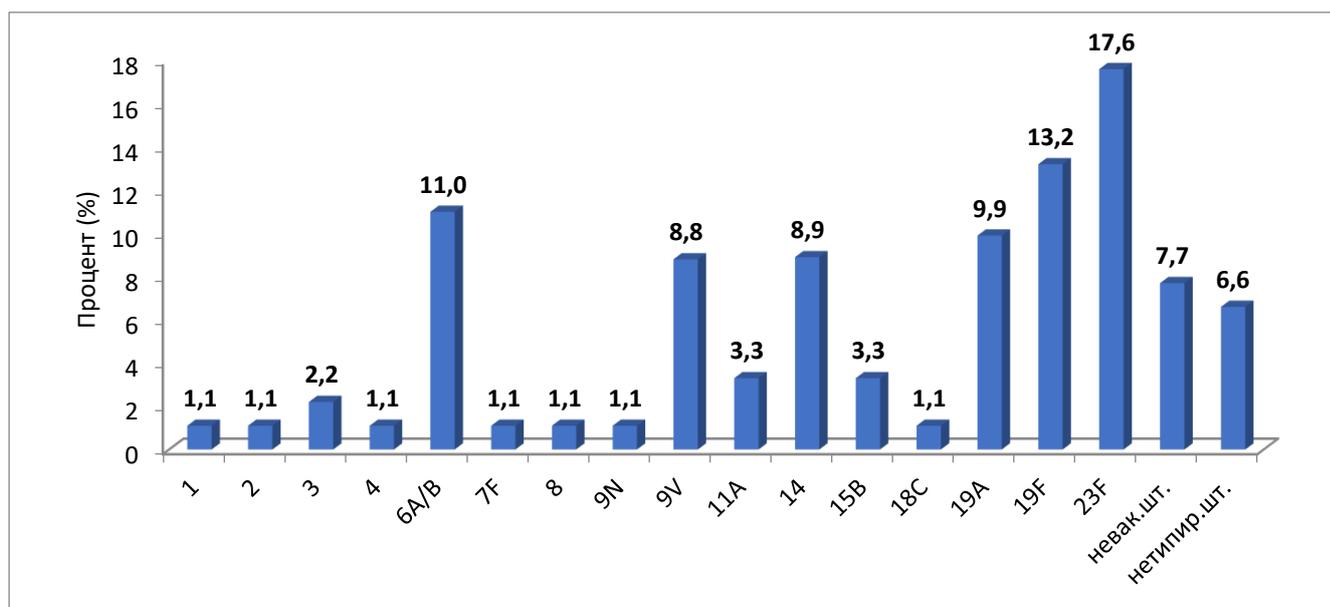


Рисунок 14 – Серотиповой состав штаммов пневмококка, выделенных у детей с острыми респираторными инфекциями (%).

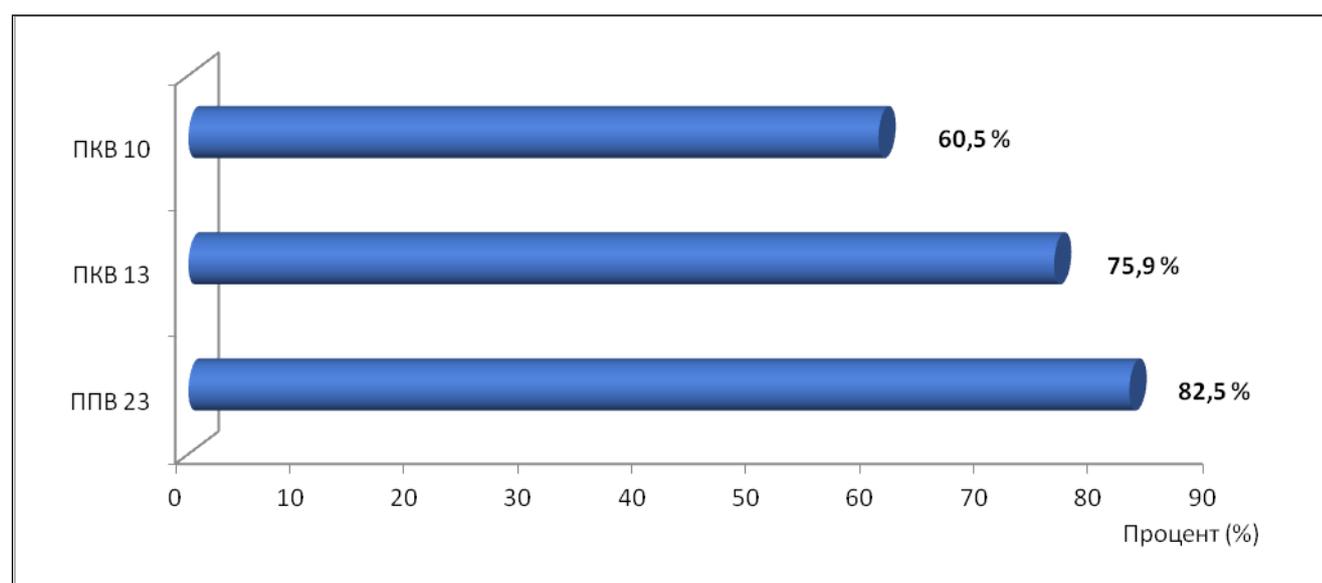


Рисунок 15 – Перекрытие ПКВ и ППВ серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у заболевших детей с острыми респираторными инфекциями (n=91).

Проведенная сравнительная оценка уровня *S. pneumoniae* в назофарингеальном секрете среди привитых и непривитых заболевших детей с острыми респираторными инфекциями в 2014-2018 гг. установила среди привитых лиц в 2,2 раза меньший уровень выделенного пневмококка: удельный вес среди привитых заболевших лиц составил 10,9% (n=256) в период массовой вакцинации, среди непривитых детей доля выявленного пневмококка - 23,5% (n=268) в период до введения массовой иммунизации ($\chi^2=14,41$, $p<0,001$) (Таблица 25).

Таблица 25 – Оценка уровня выделенного *S. pneumoniae* среди привитых и непривитых детей с респираторной инфекцией в г. Перми в 2014-2018 гг. (абс. число, %±m, $p < 0,05$)

	Количество обследованных лиц, абс.	Количество положительных мазков, абс.	%±m
Непривитые	268	63	23,5±1,9
Привитые	256	28	10,9±1,6

Следовательно, среди детей в возрасте до 5 лет с инфекцией верхних и нижних дыхательных путей выделялось более 20 серотипов/групп *S.pneumoniae* с преобладанием 7 серотипов пневмококка – 6А, 6В, 9V, 14, 19А, 19F, 23F. 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 выявила у привитых детей в период массовой вакцинации в 2,2 раза меньший уровень выделенного пневмококка из носоглотки. Среди привитых заболевших детей доля выявленного пневмококка составила 10,9±1,6% в период проведения массовой вакцинации, удельный вес среди непривитых до начала массовой иммунизации – 23,5±1,9% ($p < 0,05$).

Выявленное многообразие *S. pneumoniae* среди заболевших детей до 5 лет острой респираторной инфекцией и достоверное различие уровня выделенного

пневмококка среди привитых и непривитых определяют необходимость включения мониторинга за заболевшими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей с серотиповой характеристикой пневмококка в информационную подсистему эпидемиологического надзора для оценки эффективности вакцинопрофилактики в целях выбора вакцины с максимально широкой генерацией пневмококка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре первичной заболеваемости болезнью органов дыхания одно из ведущих мест занимают внебольничные пневмонии, рост заболеваемости которыми отмечается ежегодно в эпидемический подъем ОРВИ и гриппа. Пневмония названа экспертами ВОЗ ведущей причиной смертности детей и лиц старше 65 лет с хроническими заболеваниями в мире, что предопределило разработку плана ликвидации смертности от внебольничных пневмоний к 2025 году, в котором главная роль отведена вакцинопрофилактике. Многолетний опыт применения пневмококковых вакцин для детей продемонстрировал их безопасность в мире [64,111,126,151] и в Российской Федерации [12,39,57,69,73,75] позволяет рассматривать вакцинацию против пневмококковой инфекции детей и взрослых как одну из главных упреждающих мер воздействия на заболеваемость пневмонией в Российской Федерации [33,61,91,94,99,107,133,147].

Пневмония является в настоящее время одной из приоритетных проблем эпидемиологии и педиатрии, определяющих здоровье детей раннего возраста и общества в целом как в России, так и в мире. Пневмококк является основной причиной заболеваемости и смертности среди детей раннего возраста во всем мире. Согласно оценкам ВОЗ, с 2000 г. с момента внедрения пневмококковых конъюгированных вакцин в программы иммунизации детей уровень детской смертности от пневмококковой инфекции серьезно сократился – с 0,7 – 1 млн детей (826 000) в 2000 г. до 476 тыс. (333 000 – 529 000) случаев смерти в 2008 г. [151] и до 2954 тыс. – в 2015 г. [190]. Внедрение вакцинации с использованием ПКВ удалось предотвратить около 200 тысяч случаев смертей [190]. Пневмококковая инфекция занимает лидирующую позицию среди возбудителей вакцинопредотвратимых заболеваний, являющихся причиной смерти детей младше 5 лет. В феврале 2019 г. ВОЗ рекомендовала для стран, используемых в педиатрической практике пневмококковые конъюгированные вакцины среди

детей до 5 лет, проведение эпидемиологического мониторинга для оценки динамики заболеваемости и изменений серотипового пейзажа [188].

В Пермском крае в 2011 г. начала проводится вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции – реализовывалась стратегия селективной иммунизация детей групп повышенного риска развития инвазивных (тяжелых) форм пневмококковой инфекции в возрасте 2 – 5 лет. В соответствии с МР 3.3.1.0027-11 «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*», утвержденные Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 20 июля 2011 г.) в период 2011-2014гг. на территории краевого центра Пермского края – в городе Перми прививались дети в возрасте 2 – 5 лет групп наиболее высокого риска по развитию тяжелых (инвазивных) форм инфекции – длительно и часто болеющие дети (с охватом профилактическим прививками 95% против пневмококковой инфекции) с использованием вакцин, закупаемых за счет средств краевого бюджета и финансовых средств детских поликлиник в рамках исполнения «Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи». В течение 4 лет (2011-2014 гг.) вакцинировано 11 857 детей в возрасте с 2 до 5 лет из группы риска – часто и длительно болеющие дети, имеющие 7-8 эпизодов ОРИ в течение года, охват профилактическими прививками составил 95,0% от общей численности этой группы (12 500 детей из группы ДЧБ на начало 2011 г.), объем профилактических прививок составил 10417 на 100 000 детей до 5 лет. В период селективной вакцинации доля вакцины ППВ 23 составила 96,6%, ПКВ 7 и ПКВ 13 – 3,4% соответственно.

Оценка профилактической эффективности и побочных проявлений после вакцинации среди часто и длительно болеющих детей в возрасте 2-5 лет установила, что уровень заболеваемости внебольничными пневмониями снизился в 4,0 раза: с 267,0 до 66,7 на 1000 ($p=0,03$). При иммунизации ППВ 23 длительно и часто болеющих детей показатель заболеваемости внебольничными пневмониями аналогично снизился в 3 раза: с 130,0 до 43,0 на 1000 ($p>0,05$). Среди непривитых

детей этой группы риска уровень заболеваемости внебольничными пневмониями возрос в 2 раза: с 40,0 до 80,0 на 1000 непривитых ($p > 0,05$). Уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями среди привитых ПКВ 7 этой группы детей 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). Показатель заболеваемости острыми респираторными инфекциями среди привитых ППВ 23 аналогично 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 вакцинации). Среди непривитых уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями не изменился и составил 4 880,0 против 5 600,0 на 1000 непривитой группы детей (4-5 эпизодов ОРИ против 5-6 эпизодов в год) ($p > 0,05$). Индекс профилактической эффективности при применении ППВ 23 составил 58,3 и при использовании ПКВ 7 – 46,0.

Среди привитых здоровых детей уровень заболеваемости внебольничными пневмониями после иммунизации снизился в 2,6 раза: с 104,0 до 40,0 на 1000 ($p = 0,032$). Среди непривитых здоровых лиц уровень заболеваемости внебольничными пневмониями возрос в 2 раза: с 16,0 до 32,0 на 1000 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. Среди непривитых наблюдалось увеличение уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями на 30%, показатель составил 3 152,0 против 2 448,0 на 1000 непривитой группы детей ($p = 0,006$). Индекс профилактической эффективности составил 7,55.

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 ($p>0,05$). Коэффициент антибактериальной нагрузки среди здоровых привитых детей в течение года после иммунизации снизился в 1,2 раза, составив 0,07 против 0,056 на 1 ребенка ($p >0,05$), в то время как среди непривитых здоровых лиц коэффициент увеличился на 75,0% - с 0,04 до 0,07 на 1 ребенка ($p=0,005$).

Суммарное число несерьезных общих проявлений после вакцинации в группе привитых среди здоровых детей составило $4,4\pm 1,3\%$, в группе длительно и часто болеющих после иммунизации ПКВ 7 – $3,3\pm 0,9\%$ ($p>0,05$). Возникшие реакции характеризовались повышением температуры до $37,4^{\circ}\text{C}$ в первые три дня после первой иммунизации, продолжительностью 2 – 3 дня и температура нормализовывалась без применения лекарственных препаратов. В группе привитых ППВ 23 отмечена одна местная реакция ($3,4\pm 0,8\%$) в виде гиперемии до 5 см. Серьезных проявлений после вакцинации ни в одной из групп 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.).

По данным различных авторов, недоношенные дети, в первую очередь, маловесные дети составляют значительную долю непривитых или несвоевременно привитых детей [39,49,80,85]. Особенно нуждаются в вакцинации против пневмококковой инфекции дети, родившиеся недоношенными с экстремально низкой и очень низкой массой тела с бронхолегочной дисплазией, входящих в наиболее восприимчивую группу риска. Наличие бронхолегочной дисплазии, по данным M. Cristina и соавт. (2016) и Carl T. D'Angio и соавт. (2004) обуславливает наиболее высокую восприимчивость к пневмококковой инфекции [138]. Среди детей с БЛД вне обострения заболевания при исследовании назофарингеальных мазков с помощью полимеразной цепной реакции, пневмококк обнаруживается в 12,6% случаев [9]. Среди детей с БЛД,

инфицированных пневмококком, чаще развиваются тяжелые обострения, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью [48].

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 центральной нервной системы 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 и ($21,1 \pm 12,5$ на 1000) аналогично были наименьшими.

В ходе углубленного анализа перинатального анамнеза 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% . Угроза прерывания имела место у $92,6\%$. Путем кесарева сечения было рождено 34% детей. Установлено, что роды часто осложнялись длительным безводным периодом ($7,3\%$), предлежанием плаценты ($2,4\%$), преждевременным излитием околоплодных вод

(24,3%), отслойкой нормально расположенной плаценты (12,1%); роды с рубцом на матке имели место у 4,8% женщин.

Среди детей основной группы только у 2 детей была выставлена классическая форма БЛД, у остальных новая. У 13,7% встречалась тяжелая форма, у 34,7% средняя степень, 51,6% - легкая степень БЛД. Среди детей группы сравнения трое детей имели классическую форму, у 26 детей диагностировали новую форму. По степени тяжести дети распределялись следующим образом: 12% тяжелая степень, 27,4% средняя, 60,6% легкая степень тяжести.

На 1-м этапе выхаживания все дети получали респираторную поддержку, при этом неинвазивную поддержку в виде назального сипапа получало лишь 42,8% детей с очень низкой массой тела и 26,6% детей - с экстремально низкой массой тела. Большая часть недоношенных детей с БЛД находились на искусственной вентиляции легких, зачастую с жёсткими параметрами вентиляции, особенно родившихся с ЭНМТ (73,4%). На первом и втором этапах выхаживания 94,0% детей получали антибактериальную терапию, при этом некоторые дети получили 2-3 курса антибактериальной терапии. Все дети с ЭНМТ и ОНМТ на первом и втором этапах находились в кувезном режиме выхаживания с постоянной дотацией кислорода. Сопутствующее заболевание дыхательной системы (внутриутробные пневмонии в анамнезе) имели 21,0% детей основной группы и 10,0% в группе сравнения. На момент вакцинации в кислородной поддержке не нуждался ни один ребенок с БЛД. Для иммунизации использовалась вакцина Превенар 13.

Оценка побочных проявлений после иммунизации ПКВ13 в группе привитых недоношенных детей с БЛД и в группе привитых доношенных детей не выявила достоверных различий в частоте несерьезных (незначительных) побочных проявлений. Суммарное число общих вакцинальных реакций в группе привитых недоношенных детей с БЛД в течение 28 дней после первой иммунизации составило $17,2 \pm 0,57$ против $18,5 \pm 0,55$ в группе привитых доношенных детей ($p > 0,05$).

В группе привитых недоношенных детей с БЛД отмечены общие незначительные реакции у 4 детей ($13,8 \pm 0,57\%$), которые проходили самостоятельно без назначения лекарственных средств. Местных реакций зарегистрировано не было. В основном, все поствакцинальные реакции проходили в течение 2 дней и не требовали медикаментозного лечения. У одного ребенка ($3,4 \pm 0,57\%$) отмечена реакция в виде подъема температуры тела до $39,5^\circ\text{C}$, после назначения жаропонижающих лекарственных средств в возрастной дозировке температура нормализовалась.

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 ($3,5\% \pm 0,57\%$). Серьезных и несерьезных побочных проявлений при симультантной иммунизации не наблюдалось.

В группе привитых здоровых доношенных детей (третья группа) отмечены легкие общие реакции у 2 детей ($6,6 \pm 0,55\%$), которые проходили самостоятельно без назначения лекарственных средств. Отмечена сильная реакция с подъемом температуры до $38,7^\circ\text{C}$ у одного ребенка ($3,3 \pm 0,55\%$), которому назначено жаропонижающее средство в возрастной дозировке. Местная реакция в месте введения вакцины в виде гиперемии в размере 2,5 см наблюдалась у 2 детей ($6,6 \pm 0,55\%$). Комбинированных реакций зарегистрировано не было. В структуре поствакцинальных реакций ($16,5 \pm 0,55\%$) преобладали реакции слабой и средней степени интенсивности и все клинические проявления были быстро проходящими (в течение 3 дней) и не требовали лекарственного лечения.

При оценке безопасности используемой вакцины не отмечено существенных отклонений от возрастной нормы лабораторных показателей общего анализа крови у привитых детей в динамике. Лейкоцитарная формула соответствовала возрасту. Оценка показателей биохимического анализа сывороток крови привитых детей так же не выявила существенных изменений. Основные показатели биохимического анализа крови соответствовали возрастной норме в обеих группах, также не было обнаружено статистически значимых

различий между фоновыми показателями и показателями, полученными через 28 дней после вакцинации ($p > 0,05$). Содержание общего белка в сыворотке крови до вакцинации ($59,28 \pm 3,46$ г/л) и после ($58,3 \pm 1,31$ г/л) свидетельствовало об отсутствии влияния вакцины на белоксинтезирующую функцию печени. В основной группе детей уровень общего IgE изначально был выше, чем у детей группы сравнения и на 28 сутки существенно не изменился ($p > 0,05$) в обеих группах.

Результаты общего анализа мочи у привитых находились в пределах нормальных физиологических величин, что свидетельствовало об отсутствии токсического воздействия вакцины на мочевыделительные органы привитых детей. Оценка содержания специфических антител к полисахаридам пневмококка в сыворотке крови на 28 сутки после иммунизации детей, страдающих бронхолегочной дисплазией, в сравнении с детьми группы сравнения вывило увеличение в 5,5 раза суммарных IgG к полисахаридам пневмококка. Среднегеометрическое титров (СГТ) антител в основной группе детей до вакцинации составила 25,46 у.е., через 28 дней после вакцинации уровень суммарных антител IgG возрос до 142 у.е. Во второй группе сравнения у детей уровень IgG к полисахаридам пневмококка через 28 дней оставался на исходном уровне (35,24 у.е. и 35,39 у.е. соответственно). Проспективное наблюдение за привитыми детьми по схеме «3+1» и в группе сравнения позволило выявить определенный уровень заболеваемости внебольничной пневмонии и отитами среди привитых и не привитых. В группе привитых недоношенных детей с БЛД в течение первого года наблюдения показатель заболеваемости отитами (66,7 на 1000 детей) был ниже в 3,5 раза чем среди не привитых детей (241,4 на 1000 детей), а заболевших внебольничной пневмонией среди привитых не регистрировалось ($p < 0,05$). В группе сравнения показатель заболеваемости внебольничной пневмонией составил 33,3 на 1000 и у заболевшего в посевах мокроты выделился *Streptococcus pneumoniae*. Проспективное наблюдение за привитыми детьми в течение трех лет позволило установить, что случаев заболевания внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии не

регистрировалось. Среди детей основной группы отмечены 4 случая заболевания внебольничной пневмонией – показатель составил 137,9 на 1000 детей, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом. В группе сравнения в течение 3 лет наблюдения уровень заболеваемости внебольничной пневмонией составил 33,3 на 1000.

Как демонстрирует настоящее и ранее проведенные исследования [1,2,4,21,27,32,85], в определении приоритетных технологий управления эпидемическим процессом внебольничной пневмонии важно использовать вакцинацию в группе риска – детей, имеющих бронхолегочную патологию, в целях обеспечения нормативного охвата профилактическими прививками в рамках Национального календаря профилактических прививок. Не смотря на пятилетний опыт осуществления плановой рутинной вакцинации среди детей раннего возраста в нашей стране, данных проспективных исследований по оценке профилактической эффективности применения вакцины ПКВ13 среди недоношенных детей не проводилось. Именно поэтому, представлялось наиболее важным оценить влияние массовой стратегии иммунизации детей против пневмококковой инфекции на заболеваемость внебольничной пневмонией среди детей с этой патологией.

При изучении проявлений эпидемического процесса внебольничной пневмонии (интенсивность, периодичность, сезонность, возрастно-этиологическая структура, очаговость) на отдельной территории в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2003-2018 гг.): до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.) и проведения массовой вакцинации (2015-2018 гг.).

В период массовой вакцинации в течение 4 лет (2015-2018 гг.) в краевом центре г. Перми вакцинировано 60 623 ребенка в возрасте до 2 лет, ревакцинировано 35 791 детей. Охват профилактическими прививками среди детей в возрасте 1 год 11 месяцев 29 дней против пневмококковой инфекции к началу 2019 г. составил 95,9%. Охват вакцинацией детей в возрасте 2 года 11 месяцев 29 дней к началу 2018 г. составил 85,2% при объеме профилактических

прививок 102 353,6 на 100 000 детей. За период наблюдения в течение 16 лет многолетняя динамика заболеваемости пневмониями среди населения г. Перми в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.) и проведения массовой вакцинации (2015-2018 гг.) характеризовалась неравномерным распределением уровня заболеваемости по годам с колебаниями от 341,6 на 100 тысяч в 2011 г. до 618,3 в 2007 г. на 100 тысяч населения и тенденцией к стабилизации со среднегодовым темпом 0,18%. Размах колебаний между максимальными и минимальными показателями заболеваемости до вакцинации составил 1,6 раза и был наименьшим в период массовой вакцинации. Среднемноголетний показатель составил $469,2 \pm 2,3$ на 100 тысяч населения.

За период наблюдения в течение 16 лет сохранялась цикличность заболеваемости пневмониями в 7 – 8 лет, в период до начала массовой иммунизации, в периоды селективной и массовой вакцинации. В ходе эпидемиологического наблюдения в развитии эпидемического процесса внебольничной пневмонии выявлено 2 полных цикла, включающих периоды эпидемического подъема и спада заболеваемости: первый цикл наблюдался с 2003 по 2009 гг., второй цикл - с 2010 по 2018 гг. Первый эпидемический цикл продолжался 7 лет и включал в себя отрицательную фазу (2003-2005 гг.) и продолжительностью 3 года, среднемноголетний показатель составил $421,1 \pm 2,8$, и положительную фазу с 2006 по 2009 гг. (продолжительностью 4 года), среднемноголетний показатель составил $559,8 \pm 2,4$ на 100 000 населения. Второй цикл продолжался 8 лет и включал в себя отрицательную фазу (2010-2014 гг.) продолжительностью 5 лет, среднемноголетний показатель составил $453,8 \pm 2,3$, положительную фазу (2015-2017 гг.) продолжительностью 3 года, среднемноголетний показатель – $495,5 \pm 5,2$. Существенной статистической разницы между средними многолетними показателями положительных фаз обоих циклов – 559,8 и 495,5 на 100 000 населения не выявлено. Проведенный анализ количества заболевших внебольничными пневмониями в каждом цикле эпидемического процесса не выявил достоверных различий. Так, в первом цикле

(2003-2009 гг.) переболело пневмониями 17 334 ребенка в возрасте до 5 лет, а родилось в этот период 126 029 детей ($13,7 \pm 0,15\%$ от числа родившихся детей). Во втором цикле (2010-2018 гг.) в эпидемический процесс было вовлечено 15 911 детей до 5 лет, тогда как родилось – 119496 ($13,3 \pm 0,14\%$ от числа родившихся детей).

Введение массовой вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок изменило 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).

Оценка многолетней динамики смертности от пневмоний детей первого года жизни в г. Перми в период с 2003 по 2018 гг. в рассматриваемые нами периоды - до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.), в период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) – характеризовался выраженной тенденцией к снижению со среднегодовым темпом убыли $7,44\%$. Уровень смертности от пневмоний детей первого года жизни на изучаемой территории, по среднемноголетним данным, снизился в 5,6 раза - с 28,93 в период до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.) до 5,15 в условиях массовой вакцинации (2015-2018 гг.) на 100 тысяч детей при нивелировании смертности от пневмоний 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).

При этом уровень смертности от пневмоний среди детей до 14 лет оставался неизменным в наблюдаемых периодах. Уровень смертности от пневмоний детей до 14 лет на изучаемой территории, по среднемноголетним данным, составил 3,72 на 100 тысяч детей в период до начала массовой иммунизации (2003-2014 гг.) и на фоне массовой вакцинации (2015-2018 гг.) уровень смертности был минимальным и составил 2,5 на 100 тысяч детей соответственно.

Оценка среднемноголетних показателей месячной динамики заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей до 14 лет выявила на фоне проведения селективной иммунизации (2011-2014 гг.) зимне-весеннюю сезонность. Сезонный подъем начинался в октябре и продолжался до апреля месяца. При этом максимальный уровень заболеваемости, зарегистрированный в ноябре-декабре ($137,7 \pm 1,9$ и $59,0 \pm 2,0$ на 100 000 детей соответственно), был значительно выше по сравнению с верхним пределом круглогодичной заболеваемости ($85,5 \pm 1,9$ на 100 тысяч). Минимальный уровень отмечен в июле-августе ($42,2 \pm 1,4$ и $45,4 \pm 1,3$ на 100 000 детей соответственно). Индекс сезонности составил 7 при коэффициенте $74,8 \pm 0,6\%$.

Аналогичная сезонность внебольничной пневмонией среди детей до 14 лет имела место в период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) при отсутствии статистических различий в показателях индекса и коэффициента сезонности. Сезонный подъем, по среднемноголетним данным, начинался аналогично в октябре и продолжался до марта месяца. Максимальный уровень заболеваемости, зарегистрированный в ноябре-декабре ($186,8 \pm 2,9$ и $219,6 \pm 3,0$ на 100 тысяч детей), превышал верхний предел круглогодичной заболеваемости ($116,6 \pm 2,9$ на 100 тысяч детей соответственно). Минимальный уровень отмечен в летние месяцы (июль-август), который составил $49,8 \pm 1,4$ и $40,8 \pm 1,3$ на 100 000 детей соответственно. Индекс сезонности составил 6 при коэффициенте $70,3 \pm 0,6\%$.

Оценка среднемноголетних показателей месячной динамики заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей первого года жизни в

период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) позволила заключить, что сезонный подъем начинался на месяц позже - в ноябре ($220,9 \pm 3,0$ на 100 тысяч детей) и заканчивался в марте. Заболеваемость внебольничной пневмонией в этом возрасте в феврале - марте месяце ($160,0 \pm 2,9$ и $175,2 \pm 2,9$ на 100 тысяч детей) при верхнем пределе круглогодичной заболеваемости ($142,9 \pm 3,0$ на 100 тысяч 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 составила 5 месяцев (ноябрь-март) против 7 (октябрь-апрель) среди детей до 14 лет. При меньшей продолжительности сезонного подъема интенсивность его у детей первого года жизни была более выраженной. Индекс сезонности у детей первого года жизни составил 5 против 7 у детей до 14 лет, коэффициент сезонности – $50,5 \pm 0,5$ против $74,8 \pm 0,6\%$ соответственно.

В периоды селективной и массовой вакцинации проведенный анализ внутригодовой динамики заболеваемости внебольничной пневмонией среди детей в возрасте 3-6 лет, 7-14 лет и детей до 14 лет выявили абсолютную идентичность кривых колебаний помесечной динамики заболеваемости. Так, в период селективной иммунизации сезонный подъем среди детей в возрасте 3-6 лет по среднегодовым данным начинался в октябре ($141,8 \pm 2,0$) и заканчивался в апреле месяце ($132,0 \pm 2,0$ на 100 тысяч детей), в период массовой вакцинации – в аналогичные месяцы сезонного подъема - $148,3 \pm 2,0$ и $115,5 \pm 2,0$ на 100 тысяч детей соответственно. Индекс сезонности составил 7, коэффициент сезонности $67,9 \pm 0,6$ и $70,2 \pm 0,6\%$ соответственно.

Оценка профилактической эффективности применения ПКВ 13 в период массовой вакцинации детей раннего возраста (2015-2017 гг.) по данным электронных медицинских карт в системе единой информационно-аналитической системы «ПроМед» выявило наибольшее профилактическое влияние плановой массовой вакцинации на заболеваемость внебольничной пневмонией среди привитых детей в возрасте 1 год 11 месяцев 29 дней, получивших полный курс профилактических прививок на первом и втором году жизни (схема «2+1»). Так,

уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в группе детей, не получивших вакцину ($n=19575$) составил $15\,233,7 \pm 2,5$ на 100 тысяч против $1\,619,9 \pm 0,78$ в группе привитых детей ($n=25062$), отношение шансов и его доверительного интервала составило $9,40$ [95% ДИ $8,46-10,44$]. В группе двукратно привитых детей, получивших полный курс вакцинации на первом году жизни, заболеваемость была минимальной и составила $410,0 \pm 0,12$ на 100 тысяч детей против $15\,233,7 \pm 2,5$ в группе непривитых детей ($p < 0,05$), отношение шансов и его доверительного интервала - $12,60$ [95% ДИ $11,17-14,20$]. Минимальным был уровень заболеваемости среди привитых детей до 6 месяцев, показатель составил $75,0 \pm 0,06$ на 100 тысяч соответственно. Уровень заболеваемости среди несвоевременно вакцинированных детей старше 6 месяцев составил $335,0 \pm 0,10$, отношение шансов и его доверительного интервала было в 4,4 раза выше по сравнению с привитыми своевременно до 6 месяцев и составило $200,94$ [95% ДИ $127,93-315,60$] против $45,45$ [ДИ $36,56-56,50$].

Проведение массовой вакцинации против пневмококковой инфекции среди детей раннего возраста г. Перми (в объеме привитости $102\,353,6$ на 100 тысяч детей до 5 лет) обусловило снижение уровня заболеваемости внебольничной пневмонии среди детей первого года жизни – на 4,1% ($1850,4$ на 100 000 госпитализированных против $1927,1$ до начала массовой иммунизации) на фоне снижения заболеваемости пневмониями стрептококковой этиологии среди привитых детей при объеме привитости $102\,353,6$ на 100 тысяч ($r=0,97$; коэффициент регрессии = $36,30$ при $p < 0,001$; $R^2=91,0\%$ при значимости $F=0,01$ и вероятности 95,0%).

Оценка состояния привитости детей до 5 лет против пневмококковой инфекции по данным формы № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» на 31 декабря 2019 г. позволила заключить, что кумулятивный объем профилактических прививок составил 65,9 %: количество детей, получивших ревакцинацию, составило $41\,387$ младенцев против $62\,755$ детей до 5 лет, состоящих на учете в детских медицинских организациях. Для обеспечения 95% кумулятивного охвата

профилактическими прививками детей до 5 лет города Перми необходимо, как минимум еще 3 года, при ежегодном своевременном завершении полного курса иммунизации против пневмококковой инфекции не менее 7 500 детей.

Существенно изменилась очаговость в период проведения массовой вакцинации – не регистрировалось очагов с неединичной заболеваемостью внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии (выделение *S.pneumonia* 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 вакцинации. Средняя продолжительность уменьшилась до 1,5 недель против 10 в период до начала массовой иммунизации ($p < 0,05$).

Как демонстрируют настоящее и ранее проведенные исследования [14,15,19,29,30,31] возникла необходимость в оценке показателей эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции среди детей до 5 лет при реализации селективной и массовой стратегии иммунизации. Первые результаты успеха применения профилактических прививок против пневмококка в России по итогам 2016 года, по данным Л.С. Намазовой-Барановой, выразились в снижении младенческой смертности от пневмонии [70].

Ретроспективный анализ заболеваемости внебольничными пневмониями на региональном уровне в различных периодах вакцинопрофилактики – селективной и массовой вакцинации установил сохранение многолетней цикличности в заболеваемости внебольничной пневмонией среди населения в целом и среди детей первого года жизни. Внутригодовая цикличность заболеваемости внебольничными пневмониями среди детей до 14 лет не изменилась, а среди прививаемой группы – детей первого года жизни – произошли сезонные изменения при сохранении внутригодовой цикличности. При оценке возрастной структуры заболеваемости выявлен феномен «повзроствления» со сдвигом заболеваемости на возраст 2-3 лет.

Оценка возрастной структуры заболевших детей с внебольничной пневмонией в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (2012-2018 гг.): до начала массовой иммунизации (2012-2014 гг.) и массовой вакцинации (2015-2018 гг.) по данным педиатрического отделения ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» позволила прийти к заключению: 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 ($p < 0,05$).

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 (2012-2014 гг.) 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 ($61,9\pm 2,4\%$).

При этиологической расшифровке заболевших в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в период массовой вакцинации (2015-2018 гг.) в микробном пейзаже выделялись 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 ($61,2\pm 3,7\%$). Выявлены отличия в этиологической структуре заболевших детей в возрасте до 5 лет с внебольничной пневмонией в различные периоды вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (проведения массовой и до начала массовой иммунизации детей) по таким представителям, как *Streptococcus pneumoniae* ($9,3\pm 2,2$ против $43,0\pm 2,4\%$, $p=0,003$) и *Mycoplasma pneumoniae* ($28,0\pm 3,4$ против $7,7\pm 1,8\%$, $p=0,042$). Полученные нами данные соответствуют и данным, полученным различными исследователями во всем мире [156,168].

Анализ выделенных серотипов *S. pneumoniae* среди детей до 5 лет на фоне респираторной инфекции верхних и нижних дыхательных путей выявил циркуляцию более 20 серотипов/групп пневмококка: на долю серотипов 1, 2, 4, 7F, 8, 9N, 18C, 15C, 15A/15F приходилось по $1,1\%$, на серотипы 3 и 35F/47F – по $2,2\%$, на 6A, 11A, 15B и 23A – по $3,3\%$, на серотип 6B – $7,7\%$, на серотипы 9V и 14 приходилось $8,8\%$, на серотип 19A – $9,9\%$, на серогруппу 19F – $13,2\%$, на серотип 23F - $17,6\%$, невакцинальные штаммы циркулировали в $7,7\%$ случаев и удельный вес нетипируемых штаммов составил $6,6\%$. Наиболее часто циркулировали среди заболевших детей респираторной инфекцией следующие 7 серотипов: 6A/6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, на долю которых приходилось $69,3\pm 2,1\%$. Данные полученные нами, были сопоставимы с результатами других исследователей – С.В. Сидоренко, Е.В. Саматовой, А.В. Сомовой (2009, 2012,

2018) [7,60,78]. При этом перекрытие вакцинальными штаммами для различных вакцин для ПКВ 10 составило 60,5%, ПКВ 13 – 75,9%, ППВ 23 - 82,5% у детей до 5 лет при респираторной инфекции, что согласуется с аналогичными данными, полученных в исследованиях Ю.В. Лобзина, Г.В. Белошицкого, А.А. Баранова, Р.С. Козлова, Н.А. Маянский [17,36,60,65].

Сравнительная оценка серотипового пейзажа *S. pneumoniae* среди привитых и непривитых заболевших детей с острой респираторной инфекцией установила среди привитых лиц в 2,2 раза меньший уровень выделенного пневмококка из назофарингеального секрета: удельный вес среди привитых заболевших на фоне респираторной инфекции составил $10,9 \pm 1,6\%$ на фоне массовой вакцинации детей, доля выявленного пневмококка среди непривитых – $23,5 \pm 1,9\%$. Полученные результаты согласуются с результатами исследования А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, М.В. Федосеенко (2013, 2009), о циркулирующих серотипах пневмококка, выделенного из назофарингеального секрета у детей г.Москва [70,76,87].

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 непривитыми в период до начала массовой иммунизации ($23,5 \pm 1,9\%$) и многообразие серотипового пейзажа *S. pneumoniae* (преобладание 7 серотипов пневмококка 6А, 6В, 9V, 14, 19А, 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.

Экономическая оценка эффективности двух реализованных стратегий вакцинации – селективной и массовой (2011-2018 гг.) позволила заключить следующее. Общие прямые медицинские затраты включали стоимость лекарственных иммунобиологических препаратов с учетом числа доз

применяемых пневмококковых вакцин (в период селективной иммунизации - использовались вакцины ПКВ 7 и ПКВ 13, ППВ 23, в период проведения массовой вакцинации – ПКВ 13), затраты медицинских организаций на введение профилактических прививок, на оказание стационарной (в период 2011-2018 гг. в среднем 70% заболевших внебольничной пневмонией госпитализировались в стационары) и амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с пневмонией, лечение нежелательных реакций, связанных с вакцинацией (общий уровень поствакцинальных реакций составлял 4,4%). Затраты, связанные с закупкой ЛИБП, составили в период селективной иммунизации 20,9 млн. руб., в период массовой вакцинации – 115,6 млн. руб.

Проведенный анализ затрат с использованием пневмококковых вакцин установил, что общие затраты на реализацию массовой вакцинации детей раннего возраста составили 597,398 млн. руб. против 468,652 млн. руб. при селективной иммунизации детей в возрасте 2 – 5 лет групп повышенного риска. Оценка профилактического эффекта выявила, что в условиях плановой массовой вакцинации предупрежден 6 661 случай внебольничной пневмонии, при селективной иммунизации – 675 случаев. 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. Экономическая эффективность при проведении массовой вакцинации с использованием ПКВ 13 на 1000 привитых жителей г. Перми была в 3,3 раза выше и составила - 4,8065 млн. руб. против 1,4504 млн. руб. при проведении селективной иммунизации без учета не прямых затрат.

Таким образом, изучение и ретроспективная оценка уровня заболеваемости внебольничной пневмонией при реализации селективной и массовой тактики вакцинации детей на отдельной территории свидетельствует о преимуществах массовой стратегии вакцинопрофилактики и ее экономической выгоде. Для обеспечения достаточной привитости в управлении эпидемическим процессом внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии необходима

своевременная вакцинация недоношенных детей, в первую очередь с бронхолегочной дисплазией.

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 не привитыми - 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 ($41,1 \pm 2,4\%$) - среднемноголетний 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 Ig E 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 многообразии 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ - аспаргатаминотрансфераза
БЛД – бронхолегочная дисплазия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВП – внебольничная пневмония
ДИ – доверительный интервал
ДЧБ – длительно и часто болеющие дети
ИПИ – инвазивные пневмококковые инфекции
ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина
ППВ – пневмококковая полисахаридная вакцина
ПЭП – перинатальная энцефалопатия
ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении
ОРИ – острые респираторные инфекции
ОСО – острый средний отит
ОШ – отношение шансов
РФ – Российская Федерация
ЦНС – центральная нервная система
ЭНМТ – экстремально низкая масса при рождении
Ig E – иммуноглобулин E
IgG – иммуноглобулин G

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы профилактики пневмококковой инфекции детского возраста / Т.И. Терехова, К.А. Мукаматжанова, А.Л. Алимбекова, А.П.Бурбаева, О.А. Макарова, Е.В. Цыпкунова, И.Ю. Бургучева, Г.М. Гурьянова, Е.А. Гоосен // Наука и здравоохранение. – 2013. № 1. – С. 39-42.

2. Актуальные проблемы пневмококковой инфекции и вопросы её специфической профилактики / О.И. Боброва, О.Г. Карноухова, Л.А.Степаненко, Г.Ю. Коган, В.И. Злобин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 126, № 3. – С. 5-7.

3. Алябьева Н.М. Серотипы и устойчивость к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей при респираторных инфекциях: дис. ... канд. мед.наук. – М., 2014. – С. 101.

4. Анализ эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции детей с различными отклонениями в состоянии здоровья / А.Г. Гайворонская, Л.С. Намазова-Баранова, М.Г. Галицкая, Т.А.Гречуха, Н.Е. Ткаченко, М.И. Ивардава // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 10-14.

5. Беляев, И.А. Современные проблемы эпидемиологии пневмококковой инфекции / И.А. Беляев // Клиническая Медицина Казахстана. – 2015. – Т. 4, № 38. – С. 12-16.

6. Биличенко, Т.Н. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика / Т.Н.Биличенко, А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 22-26.

7. Боронина, Л.Г. Эпидемиологические особенности *Streptococcus pneumoniae*, выделенного у детей, при неинвазивных пневмококковых инфекциях и носоглоточном бактерионосительстве / Л.Г. Боронина, Е.В.Саматова // Вопросы

диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 22-26.

8. Бронхолегочная дисплазия у детей. / Д. А. Холичев, О.А. Сенкевич, В.А.Филонов, Н.В. Фирсова, А.С. Богданова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. № 1. – С. 122-126.

9. Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы / А.С. Панченко, И.Н. Гаймоленко, И.А. Тихоненко, А.В. Игнатьева // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – Т. 1. – С. 175–183.

10. Брико, Н.И. Бремя пневмококковых инфекций и направления совершенствования эпидемиологического надзора в России / Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 6. – С. 4-9.

11. Брико Н.И. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. Учебное пособие для врачей / под ред. Н.И. Брико. – М., – 2017. – С. 112.

12. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.И. Брико, Ю.В. Лобзин, Р.С. Козлов, М.П.Костинов, И.С. Королёва, А.В. Рудакова, С.В. Сидоренко, В.К. Таточенко, С.Р. Харит, М.В.Федосеенко, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 200-211.

13. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», – 2007. – С. 480.

14. Губанова, С.Г. Иммунизация детей против пневмококковой инфекции: практические аспекты с позиции оториноларинголога / С.Г. Губанова, А.К.Геворкян, В.Ю. Ровенская // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 57-59.

15. Гучев, И.А. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций нижних дыхательных путей у взрослых без иммуносупрессии / И.А. Гучев // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 7-8. – С. 48-57.

16. Демина Ю.В. Научно-методические основы эпидемиологического

надзора и профилактики внебольничных пневмоний в Российской Федерации: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.02.02 / Демина Юлия Викторовна. – М., 2014. – С. 48.

17. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010-2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования / Н.А.Маянский, Н.М. Алябьева, О.А. Пономаренко, Т.В. Куличенко, И.В.Артемова, А.В. Лазарева, Е.А. Бржозовская, О.В. Шамина, Л.К. Катосова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 413-423.

18. Евдокимова, Д.В. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии у детей и подростков / Д.В. Евдокимова, Д.О. Карелин // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2018. – № 4. – С. 27-31.

19. Заплатников, А.Л. Современные возможности и эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей / А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, И.В. Леписева // Медицинский совет. – 2016. – № 16. – С. 51-55.

20. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие, 2-е изд. / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. - СПб.: ООО «Фолиант». – 2006. – С. 432.

21. Захарова, Г.Я. Респираторная заболеваемость у детей в зависимости от уровня привитости против пневмококковой и гемофильной инфекций / Г.Я.Захарова, Е.Б. Храмова // Университетская медицина Урала. – 2016. – Т. 2, № 2 (5). – С. 19-21.

22. Изучение патогенетических механизмов формирования иммунологического ответа у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией / Ю.А. Батман, Л.В. Натрус, В.В. Павлюченко, А.В. Мельник // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 85-90.

23. Ильина, С.В. Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной недоношенных детей и детей с врожденными пороками сердца в

Иркутске / С.В. Ильина, Ю.И. Лысанов // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 3. – С. 12-16.

24. Иммунизация больных с бронхолегочной дисплазией против респираторных патогенов / И.В. Давыдова, Л.С. Намазова-Баранова, М.В.Федосеенко, К.А. Казакова, Н.Е. Ткаченко, Ю.С. Акоев // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 245-249.

25. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения — вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная ЛП 000798-140318.

26. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения — вакцина 10-валентная пневмококковая полисахаридная, конъюгированная с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae*, столбнячным и дифтерийным анатоксинами, адсорбированная, тринадцативалентная ЛП 001412-220416.

27. Карапетян, Т.А. Современные возможности профилактики заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, у населения разных возрастных групп / Т.А. Карапетян, Н.В. Доршакова, К.А. Никитина // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2011. – № 4. – С. 38-42.

28. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий. В.Д.Беляков, А.А. Дегтярев, Ю.Г. Иванников - Л.: Медицина. – 1981. – С. 304.

29. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации детей против пневмококковой инфекции в Амурской области / А.Г. Чучалин, Г.Г.Онищенко, В.П. Колосов, О.П. Курганова, Н.Л. Тезиков, Л.Г. Манаков, Ю.М.Перельман // ЖМЭИ. – 2016. – № 3. – С. 57-63.

30. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста / О.А. Салкина, Н.Ф.Снегова, Н.И. Ильина, М.П. Костинов, И.А. Лешкевич // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 24-27.

31. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции детей на территории Амурской области / В.П.Колосов, О.П. Курганова, Ю.М. Перельман, Л.Г. Манаков // Инфекция и иммунитет. – 2017. – № 5. – С. 265.

32. Клиническая эффективность вакцинации против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций у детей с хронической патологией органов дыхания / О.О. Магаршак, М.П. Костинов, А.В. Краковская, В.К. Козлов, Д.А. Благовидов, В.Б. Полищук, А.А. Рыжов, А.М. Костинов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 122-129.

33. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста / С.М. Харит, И.В. Фридман, А.Н.Павлюкова, Е.Я. Фролова, А.А. Рулёва // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 443-447.

34. Ковтун, О.П. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира / О.П. Ковтун, В.В.Романенко // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 18-25.

35. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого - взгляд в будущее: / Р.С.Козлов. – Смоленск: МАКМАХ, – 2010. – С. 128.

36. Козлов, Р.С. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции / Р.С. Козлов, И.В. Андреева, А.А. Мартинович // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 88-95.

37. Козянова, Ю.А. Оценка иммунизации против пневмококковой инфекции детей до 5 лет г. Барнаула вне календаря профилактических прививок / Ю.А. Козянова, Т.В. Сафьянова // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – Т. 3, № 11. – С. 16-18.

38. Костинов М.П. Иммуномодуляторы и вакцинация / Под ред. М.П.Костинова, И.Л. Соловьевой. – М.: 4 Мпресс, – 2013. – С. 272.

39. Костинов, М.П. Клиническая и эпидемиологическая эффективность

вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей / М.П. Костинов, Н.П.Андреева, Т.И. Петрова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 3. – С. 45-52.

40. Костинов М.П. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. –М.: Группа МДВ, – 2018. – С. 304.

41. Костинов, М.П. Социально-эпидемиологический и экономический эффект внедрения программы вакцинации против пневмококковой инфекции детей раннего возраста в России / М.П. Костинов, В.В. Зверев // ЖМЭИ. – 2012. – № 2. – С. 73-78.

42. Костинов, М.П. Эффективность и безопасность вакцины Превенар у детей и взрослых групп риска / М.П. Костинов, Д.В. Пахомов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2010. – № 3. – С. 68-71.

43. Маркова, Т.П. Длительно и часто болеющие дети / Т.П. Маркова, Д.Г.Чувиров // Ремедиум. – 2006. – № 6. – С. 26-28.

44. Методические рекомендации МР 3.3.1.0027-11 Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: [утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 20 июля 2011]. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, – 2011. – С. 28.

45. Методические рекомендации МР 4.2.0114-16 Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. - М.:167. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, – 2017. – С. 64.

46. Методические указания 3.3.1878-04 «Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики (МУ)». – М., – 2004. – С. 21.

47. Молекулярно-генетическая, фенотипическая и филогенетическая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae* в оценке их

эпидемиологической роли / Ю.Н. Урбан, Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев, В.А.Алешкин, А.В. Караулов, Е.А. Егорова, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, А.Н. Оганесян, А.Д. Воропаев // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 83-93.

48. Научно-практическая программа «Бронхолегочная дисплазия». – М.: Оригинал-макет, – 2012. – С. 88.

49. Недоношенные дети: безопасность вакцинации и специфический иммунный ответ / С.М. Харит, С.П. Каплина, А.А. Рулева, И.В. Фридман, Н.В.Скрипченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 61-66.

50. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России / М.П. Костинов, Т.Н. Елагина, Н.Н.Филатов, А.М. Костинова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 2 (25). – С. 107-114.

51. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад [Электронный ресурс]. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; – 2019. – С. 254. - Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf.

52. Осиков, М.В. Патогенез изменений и перспективные методы коррекции иммунного статуса у недоношенных новорожденных / М.В. Осиков, О.Н. Аль-Мухаметова // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 30-36.

53. Основные аспекты вакцинации против пневмококковой инфекции (обзор литературы) / Т.А. Зайцева, О.Е. Троценко, А.П. Бондаренко, О.П.Курганова, Т.В. Корита, Л.В. Бутакова, В.А. Шмыленко // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2016. – Т. 30, № 30. – С. 61-67.

54. Опыт реализации программы массовой вакцинации против пневмококка детей первого года жизни в Санкт-Петербурге / С.М. Харит, М.А.Окунева, А.А. Рулева, А.Л. Перова, А.С. Симаходский, И.Г. Чхиджерия, О.В.Парков, Е.Я. Фролова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 76-79.

55. Палтышев, И.П. Методика определения сроков начала и окончания сезонных подъемов / И.П. Палтышев, А.Н. Герасимов // Тезисы докладов конф. «Теорет. пробл. эпидемиол. и инфекционной иммунологии». – Нальчик, – 1986.

56. Первичный серологический статус и иммунологическая эффективность вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b у детей с бронхолегочной дисплазией: когортное исследование / К.А.Казакова, Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Давыдова, Ю.С. Акоев, М.В.Федосеенко, Н.Е. Ткаченко, Е.Г. Филянская, В.Н. Лубов // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 43-49.

57. Перова, А.Л. Эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины для профилактики пневмококковых инфекций / А.Л. Перова, А.В.Рудакова, С.М. Харит // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 43-47.

58. Перова, А.Л. Вакцинация против пневмококковой инфекции / А.Л.Перова, А.А. Рулева // Лечение и профилактика. – 2013. – Т. 4, № 8. – С. 43-53.

59. Перцева В.А. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенности течения неонатального периода / В.А. Перцева, Н.И. Захарова // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 31. – С. 1990-1993.

60. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики – эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России / С.В.Сидоренко, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, И.С. Королева, В.К. Таточенко // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 62-69.

61. Пневмококковая инфекция у детей раннего возраста из групп риска:

возможности профилактики / О.А. Салкина, Н.Ф. Снегова, Н.И. Ильина, А.Д. Черноусов, М.П. Костинов // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 58-65.

62. Пневмококковая инфекция у детей / Г.П. Мартынова, Я.А. Богвилене, И.А. Кутищева, И.А. Соловьева, Н.В. Бахарева, А.В. Карасев // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 1, № 5. – С. 12-16.

63. Покровский В.И. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: учебное пособие / В.И.Покровский, Н.И. Брико. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР: Медиа, – 2012. – С.496.

64. Райнерт, Р.Р. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита и назофарингеального носительства / Р.Р. Райнерт, Б. Тайши // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 12-18.

65. Распространенность пневмококковых пневмоний и отитов у детей младшего возраста (предварительные данные) / С.М. Харит, С.В. Сидоренко, А.А.Рулева, А.Л. Перова, М.О. Волкова, В.В. Гостев, С.И. Алексеенко, А.В.Орлов // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 103-107.

66. Результаты оценки эффективности и безопасности применения конъюгированных пневмококковых вакцин в Российской Федерации / С.В.Ильина, О.А. Белецкая, А.У. Сабитов, Н.Л. Черная, Н.Ф. Снегова, О.А.Салкина, А.А. Джумагазиев, Н.В. Бахарева, А.А. Бровкина, Н.В. Саввина // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. № 6. – С. 55-59.

67. Результаты трехлетней вакцинации детей против пневмококковой инфекции в России / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.В.Лобзин, А.А. Баранов, Н.А. Костенко, М.В. Федосеенко, Е.В. Кайтукова, Е.В.Вишнёва, Н.Е. Ткаченко, Т.А. Калюжная, Ф.Ч. Шахтактинская, М.И.Броева,

Е.Л. Семикина, Н.А. Маянский // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 287-299.

68. Респираторные инфекции у детей: результаты реализации региональной программы вакцинопрофилактики / А.Г. Чучалин, Г.Г. Онищенко, В.П. Колосов, О.П. Курганова, Н.Л. Тезиков, Л.Г. Манаков, М.П. Гулевич, Ю.М. Перельман // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 197-202.

69. Романенко, В.В. Первые уроки масштабной программы вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в Свердловской области / В.В. Романенко, А.В. Сомова, О.В. Ковтун // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 86-90.

70. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011-2012 гг. / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.А. Маянский, Т.В. Куличенко, Т.А. Полунина, А.В. Лазарева, Н.М. Алябьева, Л.К. Катосова, О.А. Пономаренко, И.Е. Колтунов, А.М. Иваненко, Е.А. Дегтярёва, Н.В. Кондратенко, А.А. Корсунский, К.В. Константинов, Д.А. Тулупов, М.А. Лазарева // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 6-12.

71. Рудакова, А.В. Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации: социальные и фармакоэкономические аспекты / А.В. Рудакова, Н.И. Брико, Ю.В. Лобзин и др. // Журнал Инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 11-22.

72. Ряпис, Л.А. Проблема пневмококковых инфекций в России / Л.А. Ряпис, Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. № 1. – С. 4-8.

73. Сафьянова, Т.В. Оценка заболеваемости пневмококковой инфекцией в Алтайском крае в рамках программы Parigus / Т.В. Сафьянова // Медицинское обозрение. Наука и практика. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 28-30.

74. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков /

Н.А.Маянский, Н.М. Алябьева, А.В. Лазарева, Л.К. Катосова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 7-8. – С. 38-45.

75. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций / Ю.В. Лобзин, С.В.Сидоренко, С.М. Харит, С.С. Беланов, М.О. Волкова, В.В. Гостев, С.И.Алексеенко, С.И. Петрова, Е.В. Сергеева, И.С. Королева, А.В. Орлов, Е.Я.Фролова // Журнал инфектологии. – 2013. № 4. – С. 36-42.

76. Смена серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей, вакцинированных 7-валентной конъюгированной вакциной / И.Н. Протасова, Н.В. Бахарева, О.В.Перьянова, Т.А. Елистратова, М.В. Коваль // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – Т. 5, № 78. – С. 67-71.

77. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций / А.А. Баранов, Н.И. Брико, Л.С. Намазова-Баранова // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 79-84.

78. Сомова, А.В. Эпидемиология *S. pneumoniae* – ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет / А.В. Сомова, В.В. Романенко, А.А. Голубкова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 1 (98). – С. 25-32.

79. Стрептококки и пневмококки/ А.А. Баранов, Н.И. Брико, Л.С.Намазова-Баранова, Л.А. Ряпис. – Ростов-на-Дону, – 2013. – С.301.

80. Таточенко, В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей / В.К.Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 30-36.

81. Таточенко, В.К. Пневмококковая инфекция - недооцениваемая угроза здоровью детей / В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 36-40.

82. Таточенко, В.К. 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина / В.К. Таточенко, Л.С. Намазова-Баранова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 44-47.

83. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по

вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире / Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, Д.С. Чемакина // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 58-74.

84. Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам Пермского края медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 гг., утверждена Правительством Пермского края от 20 декабря 2017 года N 1048-п. в виде постановления (Приложение 6).

85. Факторы, влияющие на охват вакцинацией против пневмококковой инфекции детей первого года жизни на начальных этапах вакцинации / Н.Н.Филатов, М.П. Костинов, Т.Н. Елагина, М.Н. Локтионова, Е.В. Лисицина, Ю.Б. Новикова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 3 (94). – С. 78-83.

86. Фармакоэкономическая эффективность вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции в Российской Федерации / А.В. Рудакова, Ю.В.Лобзин, С.М. Харит, А.Н. Усков // Журнал Инфектологии. – 2011. – № 4. – С. 78-83.

87. Федосеенко, М.В. Пневмококковая инфекция: реальная угроза для детей. Как от нее защититься? / М.В. Федосеенко, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 114-117.

88. Фельдблюм, И.В. Анализ комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста / И.В. Фельдблюм, А.В.Бикмиева, Ю.А. Захарова и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 111-116.

89. Харит, С.М. Пневмококковая инфекция у детей: возможности профилактики / С.М. Харит // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 62-69.

90. Шаханина И.Л. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции / И.Л. Шаханина, Л.А. Осипова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 4. – С.19-21.

91. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России / Н.И. Брико, Н.Н. Цапкова, В.А. Сухова, А.Н. Герасимов, Р.В.Полибин, И.Е. Турина, П.И. Дрягилева, Н.В. Холоднова, Ю.Ю.Хетагурова, И.В. Фельдблюм, А.В. Полушкина, Л.Н. Титова, К.А. Тхапа, Г.В. Шарухо, О.А.Рычкова, О.П. Маркова, Ю.А Козянова // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2017. – Т. 16, № 5 (96). – С. 16-21.
92. A Pneumococcal Carriage Study in Danish Pre-school Children before the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination / Z.B. Harboe, H-C.Slotved, H.B.Konradsen, M.S. Kaltoft // *J. The Open Microb.* – 2012. – Vol. 6. – P. 40-44.
93. Adverse events following vaccination in premature infants / S. Sen, Y.Cloete, K. Hassan, P. Buss // *Acta Paediatr.* – 2001. – Vol. 90, № 8. – P. 916-920.
94. Afonso, E.T. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil / E.T. Afonso, R. Minamisava, A.L. Bierrenbach et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 589-597.
95. Ahn, J.G. Changes in pneumococcal nasopharyngeal colonization among children with respiratory tract infections before and after use of the two new extended-valency pneumococcal conjugated vaccines / J.G. Ahn, S.Y. Choi, K.H.Kim // *Infect. Dis. (Lond)*. – 2015. – Vol. 47, № 6. – P. 385-392.
96. All-cause pneumonia hospitalizations in children < 2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction / A. Berglund, M.Ekelund, M.A. Fletcher, L. Nyman // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e112211.
97. Alter, S.J. Pneumococcal infections / S.J. Alter // *Pediatr Rev.* – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 155-164.
98. Alvira, C.M. Aberrant pulmonary vascular growth and remodeling in bronchopulmonary dysplasia / C.M. Alvira // *Frontiers in Medicine*. – 2016. – Vol. 3. – P. 1-14.
99. Antibiotic Use for Community Acquired Pneumonia (CAP) in Neonates

and Children WHO Evidence Review / S. Mathura, A. Fuchs, J. Bielickia et al. // Journal homepage Paediatrics and International Child Health. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 66-75.

100. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications / R. Cherazard, M. Epstein, T. L. Doan, T. Salim, S. Bharti, M. A. Smith // American Journal of Therapeutics. – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. e361–e369.

101. Apnea and its possible relationship to immunization in ex-premature infants / P.A. Cooper, S.A. Madhi, R.E. Huebner, N. Mbelle et al. // Vaccine. – 2008. – Vol. 26, № 27-28. – P. 3410-3.

102. Blood stream infection is associated with altered heptavalent pneumococcal conjugate vaccine immune responses in very low birth weight infants / J.L. Wynn, L. Li, C.M. Cotten, D.L. Phelps et al. // J Perinatol. – 2013. – Vol. 33, № 8. – P. 613-8.

103. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates / L. Monasta, L. Ronfani, F. Marchetti et al. PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e36226:1-12.

104. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates / K.L. O'Brien, L.J. Wolfson, J.P. Watt et al. // Lancet. 2009. – Vol. 374. – P. 893–902.

105. Butler, J.C. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Preventions Sentinel Surveillance System/ Butler J.C., J. Hofmann, M.S. Cetron // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 174, № 5. – P. 986-993.

106. Cellular and humoral immunity in preterm infants of different gestational ages / Y. Li, Q.F. Wei, X.N. Pan, D.H. Meng, X.Z. Liu, J. Xu, W. Wei // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2014. – Vol. 16, № 11. – P. 1118-21.

107. Changes in serotype distribution and antibiotic resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from children in Korea, after optional use of the 7-valent conjugate vaccine / E.Y. Cho, H.M. Kang, J. Lee, J.H. Kang

// J. Korean. Med. Sci. – 2012. – Vol. 27. – P. 716-722.

108. Circulating Antibody 1 and 2 Years After Vaccination With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Compared With Term Infants / F.Martinón-Torres, J. Wysocki, K.J. Center, H. Czajka, E. Majda-Stanislawskaa et al. // J. Pediatr. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 326-332.

109. Cohen, R. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014 / R. Cohen, S. Biscardi, C.Levy // Hum Vaccin Immunother. – 2016. – Vol. 12, №2. – P. 277-84.

110. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in Mongolia / N. Sundaram, C. Chen, J. Yoong, M.E. Luvsan, K. Fox, A. Sarankhuu, S. La Vincente, M. Jit // Vaccine. – 2017. – Vol. 35, № 7. – P. 1055-1063.

111. Drijkoningen, J.J. Pneumococcal infection in adults: burden of disease / J.J.Drijkoningen, G.G. Rohde // Clin Microbiol Infect. – 2014. – Vol. 20. – P. 45–51.

112. Drug-resistant streptococcus pneumoniae [electronic resource] // Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 / U.S. Centers for Disease Control and Prevention. – 2013. – P. 79-80. – Доступно на: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=79>.

113. Early Trends for Invasive Pneumococcal Infections in Children After the Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine / S.L. Kaplan, W.J.Barson, P.L. Lin, J.R. Romero, J.S. Bradley, T.Q. Tan, J.A. Hoffman, L.B.Givner, E.O. Jr. Mason // Pediatric Infectious Disease Journal. – 2013. – Vol. 32, № 3. – P. 203-207.

114. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands / G.D. Rodenburg, S.C. de Greeff, A.G. Jansen et al. // Emerging. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 16. – P. 816-823.

115. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: A time series analysis / L. Simonsen, R.J.Taylor, C. Schuck-Paim, R. Lustig, M. Haber, K.P. Klugman // The Lancet

Respiratory Medicine. – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 387-394.

116. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants / H. Shinefield, S. Black, P. Ray, B. Fireman, J. Schwalbe, E. Lewis // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 182-186.

117. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era / K.A. Robinson, W. Baughman, G. Rothrock et al. // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, № 13. – P. 1729-1735.

118. Farrell, D. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of the 7-valent pneumococcal vaccine in the United States / D. Farrell, K. Klugman, M. Pichichero // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2007. – Vol. 26. – P. 123-128.

119. Feldman, C. Recent advances in our understanding of *Streptococcus pneumoniae* infection / C. Feldman, R. Anderson // *F1000Prime Rep.* – 2014. – Vol. 6, № 82. – P. 1-10.

120. Ferreira-Coimbra, J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs / J. Ferreira-Coimbra, C. Sarda, J. Rello // *Adv Ther.* – 2020. – Vol. 37, № 4. – P. 1302-1318.

121. Fluoroquinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from a medical center in pneumococcal conjugate vaccine era / H.H. Chen, H.C. Li, L.H. Su, C.H. Chiu // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2016. – Vol. 50, № 6. – P. 839-845.

122. Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants / D.F. Hacking, P.G. Davis, E. Wong, K. Wheeler, J. McVernon // *J Paediatr. Child Health*. – 2010. – Vol. 46, № 12. – P. 742-748.

123. Fryhofer, S.A. Adult Immunization 2015: another pearl of pneumococcal protection / Fryhofer S.A. // *Ann Intern Med.* – 2015. – Vol. 162, № 3. – P. 235-236.

124. Furck, A.K. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization / A.K. Furck, J.W. Richter, E. Kattner // *J Perinatol.* – 2010.

– Vol. 30, № 2. – P. 118-121.

125. Global, regional, and national burden of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* type b in children in the era of conjugate vaccines: updated estimates from 2000–2015 / B.Wahl, K. O'Brien, A. Greenbaum, L. Liu, Y. Chu, A. Majumder et al. // *Lancet Glob Health*. – 2018. – Vol. 6, № 7. – P. e744-e757.

126. Global review of the distribution of pneumococcal disease by age and region. World Health Organization / F. Russell, C. Sanderson, B. Temple et al. [электронный ресурс] – 2011. Режим доступа: http://www.who.int/immunization/sage/6_Russel_review_age_specific_epidemiology_PCV_schedules_session_nov11.pdf.

127. Hamborsky J. 13th ed. Washington, D.C. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Public Health Foundation / Hamborsky J., Kroger A., Wolfe S., editors; – 2015.

128. Hernandez-Bou, S. Pneumococcal carriage in children attending a hospital outpatient clinic in the era of pneumococcal conjugate vaccines in Barcelona / S.Hernandez-Bou, J.J. Garcia-Garcia, A. Gene et al. // *Diag. Microb. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 74. – P. 258-262.

129. Hill, P. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian villagers / P. Hill, A. Akisanya, K. Sankareh et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43, № 6. – P. 673-679.

130. Holter, J.C. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway / J.C. Holter, F. Muller, O. Bjorang et al. // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 64.

131. van Hoek, A.J. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes / A.J. van Hoek, N. Andrews, P.A. Waight et al // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. 39-150.

132. Impact of more than a decade of pneumococcal conjugate vaccine use on carriage and invasive potential in Native American communities / J.R. Scott,

E.V.Millar, M.Lipsitch // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205. – P. 280-288.

133. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay / M.Hortal, M.Estevan, M. Meny et al. // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. 98567.

134. Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in infants younger than 90 days in England and Wales / S.N.Ladhani, N.J. Andrews, P. Waight, R. Borrow, M.P. Slack, E. Miller // *Clin Infect Dis.* – 2013. – Vol. 56, № 5. – P. 633-40.

135. Ingels, H.A. Recurrent invasive pneumococcal disease in children – host factors and vaccination response / H.A. Ingels // *Dan Med J.* – 2015. – Vol. 62, № 7. – P. B5126.

136. Invasive pneumococcal disease in UK children under 1 year of age in the post-PCV13 era: what are the risks now? / A.Kent, A.Makwana, C.L.Sheppard, S.Collins, N.K.Fry, P.T.Heath, M.Ramsay, S.N.Ladhani // *Clin. Infect Dis.* – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 84-90.

137. Isaacman, D.J. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines / D.J. Isaacman, E.D. McIntosh, R.R. Reinert // *Int. J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 14. – P. 197-209.

138. Kair, L.R. Bronchopulmonary Dysplasia / L.R. Kair, T. L. Douglas, JoDee M.Anderson // *Pediatrics in Review.* – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 255 -265.

139. Katz, S.E. Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research / S.E. Katz, D.J. Williams // *Infect Dis Clin North Am.* – 2018. - Vol. 32, № 1. – P. 47-63.

140. Klugman, K. P. Herd protection induced by pneumococcal conjugate vaccine / K.P. Klugman, P. K. Keith // *The Lancet Global Health.* – 2014. – Vol. 2, № 7. – P. 365-366.

141. Long-term Impact of a “3 + 0” Schedule for 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease in Australia, 2002–2014 / J.Sanjay, R. Menzies, C. Chiu, C. Toms, C.C. Blyth, V. Krause, P.McIntyre // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 64, № 2. – P. 175-183.
142. Lynch, J.P. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention / J.P. Lynch, G.G. Zhanel // *Semin Respir Crit Care Med*. – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 189-209.
143. Michelow, I.C. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children / I.C. Michelow, K. Olsen, J.Lozano // *Pediatrics*. – 2004. – Vol.113, №4. – 701–707.
144. Multi-Serotype Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage Prevalence in Vaccine Naïve Nepalese Children, Assessed Using Molecular Serotyping / R.Kandasamy, M. Gurung, A. Thapa et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. 0114286.
145. Nunes, M.C. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers / M.C. Nunes, S.A. Madhi // *Expert. Rev. Vaccines*. – 2011. – Vol. 10. – P. 951-980.
146. Oishi, K. Global control of pneumococcal infections by pneumococcal vaccines / K. Oishi, K. Tamura, Y. Akeda // *Trop Med Health*. – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 83-86.
147. Overall and indirect effect of PCV10 on pneumonia hospitalizations in children in Brazil after 3 years of vaccination / A.L. Andrade, E.T. Afonso, E.B. Cristo et al. // *Poster Session at: 33rd Annual European Society for Pediatric Infectious Diseases Meeting*. - 2015 May 12-16. Leipzig, Germany. – 2015. – P. 1101.
148. Papadatou, I. The Role of Serotype-Specific Immunological Memory in Pneumococcal Vaccination: Current Knowledge and Future Prospects / I. Papadatou, I.Tzovara, P.V. Licciardi // *Vaccines (Basel)*. – 2019. – Vol. 7, №1. – P.13.
149. Pneumococcal carriage and antibiotic resistance in young children before

13-valent conjugate vaccine / P.C. Wroe, G.M. Lee, J.A. Finkelstein et al. // *J.Pediatr. Infect.Dis.* – 2012. – Vol. 31. – P. 249-254.

150. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology / M.A. Fletcher, H.J. Schmitt, M.Syrochkina, G. Sylvester // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2014. – Vol. 33, № 6. – P. 879-910.

151. Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012 [electronic resource] // *Weekly epidemiological record.* – 2012. – Vol. 87, № 14. – P. 129-144. – Режим доступа: <http://www.who.int/wer>.

152. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children / H.F. Tseng, L.S. Sy, In-Lu A.Liu, L. Qian, S. Michael Marcy at al. // *Vaccine* – 2013. – Vol. 31, № 22. – P. 2578-2583.

153. Preterm Children Have Higher Risk Than Full-term Children of Invasive Pneumococcal Disease During the First 2 Years of Life / O.R.Riise, I.Laake, D. Vestrheim, B.A. Winje, D. Moster, J. Storsæter // *J.Pediatr. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 37, № 7. – P. 195-200.

154. Prevalence of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the region of Tarragona Spain, 2006-2009: vaccine-serotype coverage for the distinct antipneumococcal vaccine formulations / O. Ochoa-Gondar, F. Gómez-Bertomeu, A.Vila-Córcoles, X. Raga, C. Aguirre, J. Utrera, C. de Diego, J.A.Guzmán, E. Figuerola // *Rev EspQuimioter.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 29-35.

155. Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine // *MMWR Recommendation Report.* – 2010. – Vol. 59. – P. 18.

156. Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors and outcomes / C. Cilloniz, S. Ewig, E. Polverino et al. // *Clin.Microbiol. Infect.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1134-1142.

157. Reinert, R.R. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe / R.R.Reinert, P. Paradiso, B. Fritzler // *Expert Rev. Vaccines*. – 2010. – Vol. 9. – P. 229-236.

158. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age / S.J. Moss, A.C. Fenton, J.A. Toomey, A.J.Grainger, J. Smith, A.R. Gennery // *Clin Vaccine Immunol*. – 2010. – Vol. 17, № 11. – P. 1810-1816.

159. Risk of fever and sepsis evaluations after routine immunizations in the neonatal intensive care unit / A.M. Navar-Boggan, N.A. Halsey, W.C. Golden, G.J.Escobar et al. // *J Perinatol*. – 2010. – Vol. 30, № 9. – P. 604-609.

160. Risk factors for adverse events after vaccinations performed during the initial hospitalization of infants born prematurely / M. Wilińska, M. Warakomska, E.Głuszczyk-Idziakowska, T. Jackowska. *Developmental Period Medicine*. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 296-305.

161. Ritchie, N.D. What is different about serotype 1 pneumococci? / N.D.Ritchie, T.J. Mitchell, T.J. Evans // *Future. Microbiol*. – 2012. – Vol. 7. – P. 33-46.

162. Ruckinger, S. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants / S.Ruckinger, M.van der Linden, von Kries R. // *BMC Infect. Dis*. – 2010. – Vol. 10, № 12. – P. 1-4.

163. Rudan, I. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries / I. Rudan, K.L. O'Brien, H. Nair et al. // *J. Glob. Health*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 010401: 1-14.

164. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in preterm infants / C. López-Sanguos, I. Rivero Calle, P.F. Raguindin, F. Martín-Torres // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2019. – Vol. 18, № 4. – P. 253-259.

165. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants / L. Jódar, J. Butler, G. Carlone, R.Dagan, D. Goldblatt et al. // *Vaccine*. – 2003. – Vol. 21, №23. – P. 3265-72.

166. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in paediatric patients after the introduction of 13-valent conjugate vaccine in a nationwide surveillance study conducted in Japan in 2012-2014 / S. Nakano, T. Fujisawa, Y. Ito et al. // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 67-76.

167. Shaikh, N. Prevalence of Streptococcal pharyngitis and Streptococcal carriage in children: A meta-analysis / N. Shaikh, E. Leonard, J.M. Martin // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126. – P. 557-564.

168. Shaughnessy, E.E. Community-acquired pneumonia in the post 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. / E.E. Shaughnessy, E.L. Stalets, S.S. Shah // *Curr Opin Pediatr*. – 2016. – Vol. 28, № 6. – P. 786-793.

169. Sleeman, K.L. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children / K.L. Sleeman, D.Griffiths, F. Shackley // *J. Infect. Dis*. – 2006. – Vol. 194. – P. 682-688.

170. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology / R.Isturiz, H.L. Sings, B. Hilton, A. Arguedas, R.R. Reinert, L. Jodar // *Expert Rev Vaccines*. – 2017. – Vol. 16, № 10. – P.1007-1027.

171. Surveillance of adverse events following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants, and comparison with adverse events following 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, in Victoria, Australia / E.S.Littlejohn, H.J. Clothier, K.P. Perrett, M. Danchin // *Hum Vaccin Immunother*. – 2015, – Vol. 11, № 7. – P. 1828-1835.

172. Szynczewska E. Immunogenicity of heptavalent conjugate vaccine against streptococcus pneumoniae in premature babies with low birth weight/ E. Szynczewska, D. Chlebna-Sok // *Pediatrics and Neonatology*. – 2014. – Vol. 55, № 2, – P. 101-107.

173. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease / B.Simell, K. Auranen, H. Käyhty et al. // *Expert. Rev. Vaccines*. – 2012. – Vol. 11. – P. 841-855.

174. The immunological basis for immunization series: module 12:

pneumococcal vaccines [electronic resource] // WHO. –Geneva, 2009. – 61p. – Режим доступа: http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_ISBN9789241598217/en/.

175. The incidence rate and economic burden of community-acquired pneumonia in a working-age population / J. Broulette, H. Yu, B. Pyenson, K. Iwasaki, R. Sato // *Am Health Drug Benefits*. – 2013. – Vol. 6, № 8. – P. 494-503.

176. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults: a meta-analysis / M.H. Rozenbaum, P. Pechlivanoglou, T.S.van der Werf et al. // *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis*. – 2013. – Vol. 32. – P. 305-316.

177. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: results of the ACTION follow-up project / A.E. Tozzi, S. Piga, C.Corchia, D. Di Lallo, V. Carnielli at al. // *Vaccine*. – 2014. –Vol. 32, № 7. – P. 793-799.

178. Tocheva, A.S. Declining serotype coverage of new pneumococcal conjugate vaccines relating to the carriage of *Streptococcus pneumoniae* in young children / A.S.Tocheva, J.M. Jefferies, H. Rubery et al. // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29. – P. 4400-4404.

179. Trends in serotypes and sequence types among cases of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999–2010 / K.E. Lamb, S. Flasche, M. Diggle, D.Inverarity, D.Greenhalgh at al. // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 34. – P. 4356-4363.

180. Vaccinating premature infants in a Special Care Baby Unit in the UK: results of a prospective, non-inferiority based, pragmatic case series study / D. Baxter, S. Ghebrehewet, W. Welfare, D.C. Ding // *Hum Vaccin*. – 2010. – Vol. 6, № 6. – P. 512-20.

181. Vaccine schedule compliance among very low birth weight infants in Lima, Peru / T.J. Ochoa, A. Zea-Vera, R. Bautista, C. Davila at al. // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 354-358.

182. Verhagen, L.M. Bacterial Respiratory Pathogens in Children With Inherited Immune and Airway Disorders: Nasopharyngeal Carriage and Disease Risk /

L.M.Verhagen, M. Luesink, A. Warris // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – Vol. 32. – P. 399-404.

183. Zhang, Y. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: Results from the CARTIPS Antimicrobial Surveillance Program / Y. Zhang, F. Zhang, H. Wang et al.// *J Glob Antimicrob Resist.* – 2016. – Vol. 5. – P. 36-41.

184. Ziegler, B. Vaccination status in very and extremely preterm infants at the age of 2 years – a nationwide pilot analysis / B. Ziegler, H.M. Strassburg // *KlinPadiatr.* – 2010. – Vol. 222, № 4. – P. 243-247.

185. Zivich, P.N. *Streptococcus pneumoniae* outbreaks and implications for transmission and control: a systematic review / P.N. Zivich, J.D. Grabenstein, S.I.Becker-Dreps et al. // *Pneumonia.* – 2018. – Vol. 10, № 11. – P. 1-15.

186. Weinberger, D.M. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence / D.M. Weinberger, K. Trzciński, Y.J. Lu // *PLoSPathog.* – 2009. – Vol. 5, № 6. – P. 1000476.

187. Wesumperuma, H.L. The influence of prematurity and low birthweight on transplacental antibody transfer in Sri Lanka / H.L. Wesumperuma, A.J. Perera, P.O.Pharaoh, C.A. Hart // *Ann Trop Med Parasitol.* – 1999. –Vol. 93, № 2. – P. 169-177.

188. WHO. Estimates of disease burden and cost-effectiveness [electronic resource] / WHO. Режим доступа: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en.

189. WHO. Executive Summary SAGE October 2017. Pneumococcal Conjugate Vaccine Session [electronic resource]. Режим доступа: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Hosangadi_PCV_ExecutiveSummary_SAGE_PCV_WG_Oct2017.pdf

190. WHO. Health statistics and information systems. Mortality database [electronic resource] / WHO. – 2018. – Режим доступа:

http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/#.

191. WHO, 2019. Partnership for Maternal, Newborn & Child Health. Born too soon: the global action report on preterm birth. – [electronic resource]. Режим доступа: https://www.who.int/pmnch/knowledge/publications/preterm_birth_report/en/index3.html.

192. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants / F. Martín-Torres, H. Czajka, K.J. Center, J. Wysocki, E. Majda-Stanislawski, F. Omeñaca et al // Pediatrics. – 2015. - Vol. 135, № 4. – P. 876 -886.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Мониторинг своевременности и полноты охвата профилактическими прививками детей в «индикаторных» группах против пневмококковой инфекции

	первая прививка	вторая прививка	ревакцинация
1	2	3	4
дети с 2 до 11 мес (схема 2+1)			
дети с 12 мес до 23 мес (схема 2)			X
дети с 2 лет до 5 лет (схема 1)	X		X
Итого			

Строка - дети с 0 до 11 мес

«Первая прививка» - дети, получившие прививку в 2 месяца жизни

«Вторая прививка» - дети, получившие вторую прививку в 4,5 месяца жизни

«Ревакцинация» - дети, получившие прививку в 15 месяцев жизни или на втором году жизни

Строка - дети с 1 года до 1 года 11 мес

«Первая прививка» - дети, получившие первую прививку в данном возрасте

«Вторая прививка» - дети, получившие вторую прививку с интервалом не менее 2 месяца от первой прививки

Строка - дети с 2 лет до 5 лет

«Вторая прививка» - однократная иммунизация (законченная вакцинация)

Составлено в соответствии с Инструкцией по применению вакцины ПКВ13 и клинических рекомендаций по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей (Союз педиатров России, 2018, 28с).