

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ С.Д. АСФЕНДИЯРОВА

УДК 616.24-002-084-053.2:615.371:616-058

На правах рукописи

КАРИБАЕВА ИНДИРА КАЗБЕКОВНА

**Медико-социальная и фармакоэкономическая эффективность
конъюгированной пневмококковой вакцины в профилактике
пневмококковой инфекции у детей до 5 лет**

Диссертация по специальности 6D110200 – Общественное здравоохранение
на соискание степени доктора PhD

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор Аканов А.А.,
доктор медицинских наук,
профессор Амиреев С.А.,
Professor in global health, MD,
PhD Rune Andersson

Республика Казахстан
Алматы, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	13
1 СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Этиология, клинические проявления внебольничной пневмонии у детей, обусловленные различными серотипами пневмококков.....	13
1.2 Общая характеристика, эпидемиологическая эффективность и опыт применения пневмококковых вакцинных препаратов в разных странах	20
1.3 Фармакоэкономическая эффективность проведения иммунопрофилактики против пневмококковой инфекции.....	25
1.4 Антибиотикорезистентность как проблема лечения пневмококковых инфекций	27
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Статистическая обработка результатов.....	35
3 НАУЧНЫЕ И ОРГАНИЗИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОБОСНОВАНИЯ НЕОБХОДИМОСТИ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ И ВКЛЮЧЕНИЕ ЕЕ В НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРИВИВОК РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН.....	38
3.1 Разработка и внедрение в практику здравоохранения стандартных определений случаев пневмококковых инфекций – как необходимый компонент пострегистрационного мониторинга массового применения прививок против этой инфекции.....	39
3.2 Стратегия и тактика безопасной вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций в Республике Казахстан.....	42
3.2.1 Обоснование и выбор пневмококковых вакцин для плановой иммунизации в Республике Казахстан.....	44
3.2.2 Пострегистрационный анализ охвата профилактической прививкой детей младенческого возраста в различных регионах РК и мониторинг неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде	47
4 АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПНЕВМОНИЕЙ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В РК ДО И ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ	54
5 АНАЛИЗ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПНЕВМОНИЯМИ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 5 ЛЕТ В ВКО И МАНГИСТАУСКОЙ ОБЛАСТЯХ.....	69
5.1 Результаты ретроспективного анализа, проведенного в ВКО и Мангистауской областях.....	69
5.2 Результаты социологического опроса родителей	81

5.3 Фармакоэкономический анализ.....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	100
Приложение А.....	111
Приложение Б.....	112
Приложение В.....	115
Приложение Г.....	121

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы:

Государственная программа развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы.

Постановление Правительства Республики Казахстан от 30 декабря 2009 года № 2295 «Об утверждении перечня заболеваний, против которых проводятся профилактические прививки, Правил их проведения и групп населения, подлежащих плановым прививкам» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 12.02.2013 г.).

Перечень заболеваний, против которых проводятся профилактические прививки, утвержденный постановлением Правительства РК от 30 декабря 2009 года № 2295.

Группы населения, подлежащие плановым прививкам, утвержденные постановлением Правительства РК от 30 декабря 2009 года № 2295.

Правила проведения профилактических прививок, утвержденные постановлением Правительства РК от 30 декабря 2009 года № 2295.

Приказ № 33 от 12.01.2012г. Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению инфекционных заболеваний».

Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 17 августа 2013 года № 479 «О внесении изменений в приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 5 января 2011 года № 7 «Об утверждении Положения о деятельности организаций здравоохранения, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь».

Приказ МЗ РК № 764 от 28 декабря 2007 года «Об утверждении протоколов диагностики и лечения заболеваний».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Вакцины – медицинские иммунобиологические препараты для создания активного иммунитета, которые получают из живых или инактивированных бактерий, вирусов, а также продуктов их жизнедеятельности или путем выделения антигенов и надмолекулярных комплексов.

Вакциноуправляемые инфекции – инфекционные болезни, при которых иммунопрофилактика является самым эффективным мероприятием, позволяющим управлять эпидемическим процессом. К вакциноуправляемым инфекциям относятся: дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, краснуха, пневмококковая инфекция, корь и т.д.

Иммунопрофилактика – комплекс мероприятий по предупреждению, ограничению, в отдельных случаях элиминации и/или ликвидации инфекционных заболеваний путем проведения профилактических прививок.

Коллективный иммунитет (групповой, популяционный, иммунная прослойка) – доля лиц, имеющих специфический иммунитет к определенной инфекции в оцениваемой группе (сообществе, популяции, среди всего населения) независимо от способа его формирования (постинфекционный, поствакцинальный или другой). Важен лишь факт наличия данного иммунитета.

Профилактические прививки – введение в организм человека медицинских иммунобиологических препаратов с целью создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням.

Национальный календарь профилактических прививок – нормативный правовой акт, устанавливающий сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок.

Неблагоприятные события в поствакцинальном периоде – это все отклонения здоровья в поствакцинальном периоде, независимо от того, связаны они или нет с вакцинацией.

Поствакцинальные реакции – закономерно возникающие и не таящие в себе угрозы здоровью привитого предсказуемые состояния. Они доброкачественны, обратимы в короткие сроки, часто развиваются и появляются в виде повышения температуры, сыпи, покраснения и болезненности в месте введения вакцины, увеличение регионарных к месту введения лимфатических узлов и т.д. Они чаще проходят без особых медицинских лечебных вмешательств.

Поствакцинальные осложнения – тяжелые и/или стойкие нарушения состояния здоровья, возникающие в определенные сроки после прививки, этиологически и/или патогенетически связанные с вакцинацией и не свойственные типичным клиническим проявлениям нормальной вакцинальной

реакции. К осложнениям также относятся сильная реакция на прививки – температура выше 40°C, фебрильные судороги, местные реакции – отек, гиперемия свыше 8 см в диаметре.

Ретроспективное исследование – предусматривает изучение информации о возникших случаях болезни за какой-либо период времени в прошлом. Основным источником информации служит существующая система регистрации и учета больных.

Фармакоэкономика – это область исследований, оценивающая способности людей, компаний и рынка касательно применения фармацевтической продукции, медицинских услуг, программ и анализирующая стоимость (затраты) и последствия (результаты) этого применения (*ISPOR - International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research*).

Эпидемиологический надзор – комплексное слежение за эпидемическим процессом на определенной территории и в конкретный период времени в целях организации профилактических, противоэпидемических и лечебных мероприятий. Эта работа осуществляется при совместном участии эпидемиологов, клиницистов, врачей-бактериологов, медицинских статистиков и организаторов здравоохранения.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
GMP	Good Medical Practice
GAVI	The Global Alliance for Vaccines and Immunizations
ISPOR	International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ВКО	Восточно-Казахстанская область
ВП	внебольничная пневмония
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ГППЖ	годы потерянной потенциальной жизни
ДДУ	детское дошкольное учреждение
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИПИ	инвазивные пневмококковые инфекции
МЗ РК	Министерство здравоохранения Республики Казахстан
МИБП	медицинский иммунобиологический препарат
ОСО	острый средний отит
НППИ	неблагоприятные проявления после иммунизации
ОР	отношение рисков
ОРВИ	острые респираторные вирусные инфекции
ОРЗ	острые респираторные заболевания
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	отношение шансов
ПВРиО	поствакцинальные реакции и осложнения
ПКВ	пневмококковые конъюгированные инфекции
ПМСП	первичная медико-санитарная помощь
ППВ	пневмококковые полисахаридные инфекции
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РК	Республика Казахстан
РКИ	рандомизированные клинические испытания
США	Соединенные Штаты Америки
ЧБД	Часто болеющие дети
ЭН	эпидемиологический надзор
ЮКО	Южно-Казахстанская область

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Пневмококковые инфекции в силу своей полиэтиологичности, разнообразия вызываемых патологических состояний и повсеместного распространения представляют важную медико-социальную проблему.

Наиболее частыми и значимыми формами пневмококковых инфекций считаются внебольничная пневмония (до 70% у взрослых и 94% у детей до 5 лет), острый средний отит (почти каждый второй ребенок заболевает), синусит и гайморит (40-50%), менингит (5-20%) [1, 2].

Указанные выше патологические состояния вызывают более 100 видов микроорганизмов, однако только немногие из них, в частности *S.pneumonia*, *H.influenza*, *S.aureus*, *Legionella spesies*, *Enterobacteriaceae*, вирусы гриппа, ответственны за большинство случаев лабораторно подтвержденных случаев заболеваний респираторного тракта человека. Лидирующим этиологическим агентом пневмонии служат различные серотипы пневмококков, с которыми связаны до 35% всех внебольничных и 3-5% внутрибольничных пневмоний [3]. Ряд серотипов пневмококков ответственны за развитие острого среднего отита, гайморита, менингита, Лица, страдающие вышеприведенными патологиями, являются основными источниками инфекции и резервуарами возбудителя.

Актуальность пневмококковых инфекций становится еще более острой благодаря чрезвычайно высоким показателям бессимптомного носительства *S.pneumoniae*, достигающего до 75%, в основном среди детей дошкольного возраста, младших классов (до 45%) и взрослых, проживающих совместно с детьми (29%). При этом транзитная колонизация горла и носоглотки начинается сразу после рождения ребенка и к 6 месяцам до 76% из них становятся носителями [4].

В настоящее время трудноразрешимой проблемой становится интенсивно распространяющиеся клоны пневмококков с лекарственной устойчивостью к антибиотикам. Главной движущей силой в распространении резистентных штаммов является бесконтрольное массовое применение антибиотиков, прежде всего, по таким показаниям как «респираторные инфекции у детей». При этом максимально часто они выявляются при остром среднем отите и гайморите, реже - при бактериемии и выделении *S.pneumoniae* из обычно стерильных мест организма [5,6]. Установлена взаимосвязь устойчивости к β -лактамам штаммам, относящихся к определенным клонам пневмококков. Также была выявлена закономерность формирования устойчивости в связи с интенсификацией лечебных процедур и вероятность так называемых эмерджентных (вновь возникающих) вариантов пневмококков в другие территории [7-10]. В этой связи приобретает особую значимость поиск альтернативных способов обуздания пневмококковых инфекций, к которым можно отнести иммунопрофилактику [11].

Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вакцинация является единственной мерой эффективного воздействия на

показатели носительства пневмококков, заболеваемости и смертности населения. К настоящему моменту более 50 стран мира включили в национальные программы иммунизации конъюгированные вакцины, которые обеспечивают высокую степень защиты детей раннего возраста, индуцируют клетки памяти включенными в вакцину серотипам пневмококков, что в конечном итоге формируют популяционную невосприимчивость не вакцинированных и взрослых контингентов населения. Республика Казахстан, осознавая приоритетность охраны здоровья детей с самого раннего возраста, с 2010г. впервые в постсоветском пространстве включила плановую вакцинацию детей, которая осуществляется поэтапно. Однако в тех территориях, где уже 4 года осуществляется плановая вакцинация детей с 2 месяцев, проведение обязательного пострегистрационного исследования не проводится. При проведении подобных исследований необходимо строго придерживаться принципа точной верификации диагноза «пневмония». «Золотым стандартом» диагноза «пневмония» считается выделение и серотипирование пневмококков. Однако осуществление бактериологического подтверждения диагноза с серотипированием в рутинной практике весьма затруднительна из-за дороговизны и временных затрат. В этой связи в Казахстане и ряде других стран придерживаются рентгенологическое подтверждение диагноза.

Еще одним из обязательных требований пострегистрационных исследований при массовом применении любых вакцинных препаратов является использование стандартного определения случая в соответствии с критериями, адаптированными к местным условиям состояния здравоохранения, достаточным возможностям органов первичной медико-санитарной помощи (ПСМП). Данный принцип необходим, прежде всего, для повышения специфичности системы эпидемиологического надзора.

Все вышеизложенное определило актуальность и соответствие выбранного направления исследований международным требованиям об обязательности проведения постмаркетингового мониторинга по объему охвата прививкой, слежениям за поствакцинальными неблагоприятными событиями, изучением заболеваемости среди привитых и непривитых для сравнительного медико-социального и фармакоэкономического анализа эффективности вакцинации детей раннего возраста.

Цель исследования – научное обоснование необходимости внедрения в Национальный календарь прививок пневмококковой вакцины с последующей медико-социальной и фармакоэкономической оценкой эффективности на пострегистрационном этапе ее массового применения у детей до 5 лет.

Задачи исследования

1. Проанализировать существующие аргументы о необходимости плановой вакцинопрофилактики пневмококковых заболеваний у детей раннего возраста и научно обосновать выбор вакцинного препарата для внедрения в практику здравоохранения РК.
2. Изучить динамику заболеваемости и смертности детей от пневмоний.

3. Совершенствовать систему дозорного эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией для повышения его специфичности и чувствительности путем разработки стандартного определения случая пневмококковой пневмонии на пострегистрационном этапе массовой прививки детей.

4. Разработать регистр по учету охвата детей вакциной Превенар-13 и анализу неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде.

5. Оценить медико-социальную и фармакоэкономическую эффективность используемой пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар-13 в сравнительном аспекте в Восточно-Казахстанской (ВКО) и Мангистауской областях до и после массового ее применения.

Объект исследования

- официальные статистические данные РК
- истории болезней стационарного больного
- респонденты – родители детей, госпитализированных в стационары с диагнозом «пневмония»

Предмет исследования определение медико-социальной и фармакоэкономической эффективности пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар-13.

Научная новизна

В рамках данного исследования впервые:

1. Научно обоснована необходимость проведения иммунизации наиболее уязвимых групп детей методом плановой вакцинации против пневмококковой инфекции и включение ее в Национальный календарь прививок РК.

2. Обосновано стандартное определение случая пневмококковой инфекции.

3. Обоснован специальный регистр по учету охвата вакцинацией и неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде.

4. Определена зависимость роста заболеваемости внебольничной пневмонией от факторов биосоциальной среды.

5. Установлена динамика снижения уровня ущерба от смертности детей с пневмонией общественному здравоохранению по потерянными годами потенциальной жизни детей до 1 года, связанная с внедрением плановой вакцинации. Установлена достоверная связь снижения заболеваемости пневмонией в динамике с ростом показателя полной привитости детей.

6. Просчитан условный фармакоэкономический эффект предотвращенного одного случая пневмонии после трех лет регулярной вакцинации.

Практическая, теоретическая значимость выполненной работы заключается в обосновании целесообразности включения в Национальный календарь прививок Республики Казахстан плановой вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции и выборе вакцинного препарата «Превенар-13» с широким спектром включенных в состав вакцины серотипов

S.pneumoniae, разработке и внедрении стандартного определения случая пневмококковой инфекции с целью повышения специфичности и чувствительности системы эпиднадзора за этой инфекцией, благодаря которому достигается достоверность диагноза, исключаящие гипо- и гипердиагностику заболевания, являющиеся особенно важным на этапе пострегистрационного мониторинга ситуации среди вакцинированных контингентов, разработке и рекомендации регистра по охвату вакцинацией и неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде.

Положения, выносимые на защиту

1. Высокая заболеваемость и смертность детей до 5 лет от пневмонии, результаты систематического анализа мировой литературы по вакцинации и выбору вакцинного препарата позволили обосновать внедрение в Национальный календарь прививок РК конъюгированную пневмококковую вакцину «Превенар 13».
2. Градация критериев клинических признаков заболевших пневмонией детей, показатели лабораторных исследований и эпидемиологических предпосылок позволили определить стандартные случаи пневмококковых инфекций, и низкие показатели мониторинга поствакцинальных осложнений и неблагоприятных исходов по сравнению с данными литературы – обосновать специальную форму регистра.
3. Медико-социальные факторы, влияющие на заболеваемость пневмонией детей до 5 лет, снижение заболеваемости пневмонией на фоне роста полного охвата вакциной в динамике позволили оценить результативность на примере условного фармакоэкономического эффекта и лет преждевременной потери жизни детей до 1 года.

Внедрение результатов исследования

По результатам исследования в соавторстве подготовлены и выпущены Национальное руководство «Иммунизация на практике», Практическое руководство «Стандарты и алгоритмы мероприятий при инфекционных болезнях» на государственном и русском языках, составлена выкопировочная карта и анкета, на которые было получено свидетельство № 1822 о государственной регистрации прав на объект авторского права (Приложение А).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 14 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 1 публикация в журнале, индексируемом в Scopus, 4 публикации в сборниках международных зарубежных конференций, Национальное руководство «Иммунизация на практике» в соавторстве; Практическое руководство «Стандарты и алгоритмы мероприятий при инфекционных болезнях» в соавторстве, том 1 (2-е издание дополненное) на государственном и русском языках, свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права № 1822.

Личный вклад автора

Автором проведена выкопировка из 2745 историй болезней детей, госпитализированных с диагнозом пневмония, госпитализированных в ГККП «Областная детская больница», ГКП на ПХВ «Областная инфекционная больница» Мангистауская область, Учреждение "Частная Многопрофильная Клиника "Венера", г.Семей. Проведено социологическое исследование по изучению мнения респондентов о вакцинопрофилактике среди родителей. Проведен анализ полученных данных. Разработана Карта учета привитых детей против пневмококковой инфекции, стандартное определение случая пневмококковой инфекции.

Апробация диссертации

Основные результаты исследования были доложены на:

- международной научно-практической конференции «Решение актуальных проблем вакцинопрофилактики в Казахстане» (Алматы, 2011)
- Втором Конгрессе Евро-азиатского общества по инфекционным болезням (Астана, 2012)
- The 2012 Asia Pacific Conference (Beppu, Japan , 2012)
- международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения» (Алматы, 2013)
- European Congress of Epidemiology (Aarhus, Denmark, 2013)
- Conference on Global Health (Jönköping, Sweden, 2013)

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, включающего выводы, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 25 рисунками, 46 таблицами. Библиографический указатель включает 131 источника (18 отечественных и 113 зарубежных).

1 СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Этиология, клинические проявления внебольничной пневмонии, обусловленной различными серотипами пневмококков

Пневмококковые инфекции – различные по клиническим проявлениям заболевания, обусловленные пневмококком, чаще всего поражающие легкие (пневмония), но могут вызвать и ряд других заболеваний, таких как острый средний отит (ОСО), менингит, сепсис и т.д.

Основными причинами смертности детей до 5 лет во всем мире являются пневмонии, малярия, диареи и неонатальные проблемы. По оценкам Всемирной организация здравоохранения (ВОЗ) причиной 1,6 миллиона смертельных случаев ежегодно является пневмококковая инфекция и приблизительно половина смертности из них приходится на детей (рисунок 1) [12].

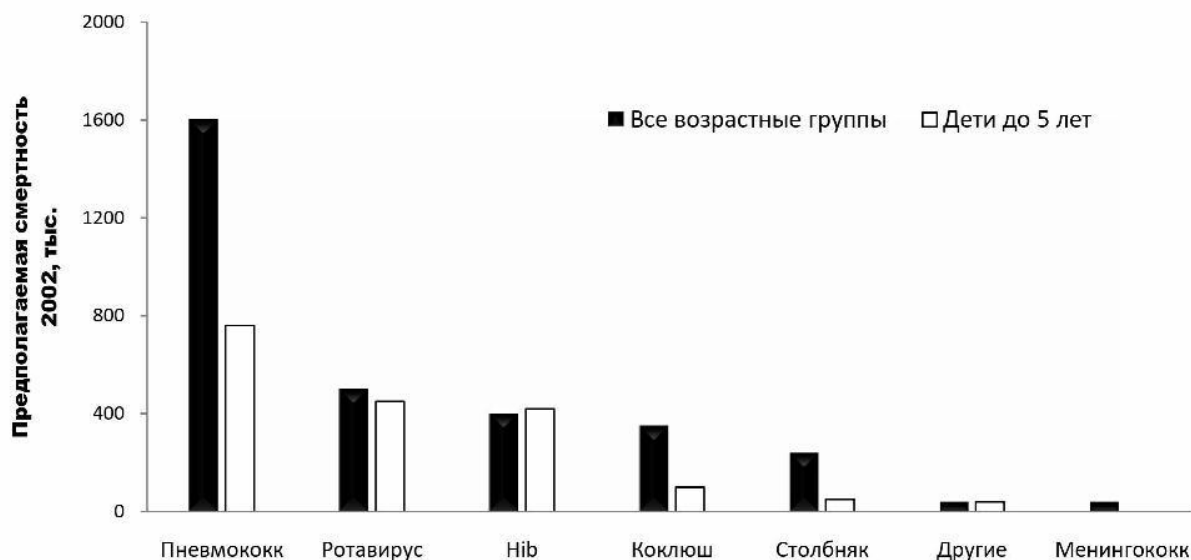


Рисунок 1 – Предполагаемая смертность от различных инфекций

Основными возбудителями пневмоний у детей являются *Streptococcus pneumoniae* (в 20-60% случаев); *Mycoplasma pneumoniae* (в 5-50% случаев); *Chlamydia pneumoniae* (в 5-15% случаев); *Chlamydia trachomatis* (в 3-10% случаях); *Haemophilus influenzae* (в 3-10% случаев); *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и др.) (в 3-10% случаев); *Staphylococcus aureus* (в 3-10% случаев); *Streptococcus pyogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii* и др. (редко). Следует отметить, что этиология пневмоний в разных возрастных группах варьирует [13-16].

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) – грамположительный инкапсулированный кокк, растущий в виде пар (диплококк). Содержащиеся в капсуле сложные полисахариды определяют серотип пневмококка. В

настоящий момент известно 94 серотипа пневмококков, и все они являются патогенными для человека.

Серотип возбудителя определяет тяжесть заболевания. Результаты исследований серотипового состава пневмококков в различных странах свидетельствуют, что на глобальном уровне более 80% наиболее тяжелых инвазивных заболеваний вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70-75% заболеваний [17-19].

Str. pneumoniae является частью нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным путем от людей с пневмококковыми инфекциями или от здоровых носителей [20].

В большинстве случаев носительство является транзиторным и бессимптомным [21].

Возбудитель распространяется через прямой контакт с выделениями от носителей, через слюну или через воздух [22].

Продолжительность периода носительства зависят от нескольких факторов: состояния воспринимающего организма и свойств бактерии. Носительство некоторых серотипов длится в течение длительного периода [23].

Носительство пневмококков увеличивается к первому году жизни, и достигает 15% и более. Часто носительство встречается в развивающихся странах и это связано с плотностью населения, низким санитарно-гигиеническим состоянием, и в детской популяции, особенно среди детей, посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ) [24-26].

В результате проведенного исследования в 19 городах Российской Федерации в 80 ДДУ носительство пневмококков составило 49,3%, в 11 детских домах – 50,7%. В начальных классах носительство снижается до 35%, в старших классах – до 25%. У взрослых, живущих с детьми носительство пневмококков составляет 18-29% [27].

На сегодняшний день эпидемиология пневмоний характеризуется повышением уровня заболеваемости, осложнений и смертности. Доказательством данного факта является ретроспективное исследование, проведенное в 8 детских больницах США. По данным автора T.Tan et al, во время проведения исследования было выявлено, что число госпитализаций выросло с 22,6% (1994 год) до 53% (1999). Из 368 госпитализированных детей осложнения возникли у 42% (у детей в возрасте до 5 лет этот показатель составил 53%) [28].

Группа авторов из Высшей школы здравоохранения Джонса Хопкинса Блумберга провели исследование для определения бремени пневмококковой инфекции. Были обработаны данные оценок эффективности вакцин из разных стран по данным ВОЗ. По оценкам авторов, из года в год ожидается только повышение заболеваемости. Пневмококковая инфекция вызвала около 826 000 смертей (582,000-926,000) у детей в возрасте 1-59 месяцев. *Str. pneumoniae* вызывает около 11% (8-12%) всех случаев смерти детей в возрасте 1-59 месяцев [29].

По критерию тяжести течения пневмококковые инфекции делятся на инвазивные и неинвазивные. Микроорганизм может проникать из носоглотки в другие органы и может распространяться гематогенно и вызывать инвазивные пневмококковые инфекции (ИПИ), при которых возбудитель обнаруживается в жидкостях и тканях организма, стерильных в нормальных условиях (кровь, спинномозговая жидкость, перитонеальная и плевральная жидкости и т.п.).

Риск прогрессирования от бессимптомного носительства до заболевания является самым высоким после колонизации [30].

К факторам риска развития ИПИ относится возраст, чаще ИПИ возникают у детей младше 5 лет, в группе риска дети в возрасте до 2 лет и взрослые старше 65 лет [31-32].

В группы риска входят:

- Дети младшего возраста (до 5 лет)
- Пожилые люди (65 лет выше).
- Лица с хроническими болезнями.
- Лица с приобретенными иммунодефицитами, включая ВИЧ – инфекцию.
- Лица с физиологической и анатомической аспленией.
- Лица с врожденными дефектами комплемента и гуморального звена иммунитета.

К инвазивным формам пневмококковой инфекции относятся менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит, которые являются наиболее тяжелыми и наиболее исследованными формами пневмококковой инфекции [33-37].

Заболеваемость пневмонией снижается с возрастом в 3-4 раза. В Европе и Северной Америке заболеваемость пневмонией детей до 5 лет составляет 34-40 случаев на 1000 детей [38].

Согласно современным представлениям, пневмонии делятся на внебольничные (домашние) и внутрибольничные (госпитальные, нозокомиальные). Особую актуальность в практике врача педиатра имеет внебольничная пневмония (ВП), в связи с высокой распространенностью в детской популяции. Пик заболеваемости приходится на детей в возрасте до 5 лет [39].

Авторы Principi N. et al. предположили, что ВП является ответственной за одну пятую часть смертельных исходов у детей и ее заболеваемость ВП среди детей в возрасте до 5 лет в развивающихся странах составляет 0,29 на одного ребенка в год, при этом коэффициент смертности от 1.3-2.6%, а в Северной Америке и Европе заболеваемость составляет примерно 36 на 1000 детей-лет [40].

Респираторные вирусы самые частые возбудители у детей в возрасте от четырех месяцев до пяти лет, и несут ответственность за примерно 40% из случаев ВП у госпитализированных детей [41-42]. На *Str.pneumonia* приходится одна треть случаев заболевания у детей всех возрастов, а также составляет 30% случаев у детей в возрасте 2-5 лет [43-44].

По данным авторов Restrepo M., Anzueto A., на долю внебольничных пневмоний в США приходится 500 тысяч госпитализаций и 45 000 смертей в год, и ВП является одной из наиболее распространенных причин госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [45].

Ретроспективное 6-летнее эпидемиологическое изучение детской ВП в Тайване с помощью скрининга медицинских записей 12914 детей, госпитализированных с пневмонией в четырех больницах с 2000 по 2005 г. показало, что частота ВП ежегодно увеличивается [46].

Общие клинические симптомы ВП включают кашель, лихорадку, озноб, утомление, одышку и боль в груди. В зависимости от патогена, кашель пациента может быть стойким и сухим, с выделением мокроты или без. По данным группы авторов Lutfiyya M. et al., клиническая картина ВП представлена следующими симптомами:

- температура выше 38°C (100,4 ° F)
- кашель с или без мокроты, кровохарканье
- плевральные боли
- боль в мышцах
- желудочно-кишечные симптомы
- затрудненное дыхание
- недомогание, усталость
- хрипы, одышка
- притупление звуков при перкуссии
- нетипичные симптомы у пожилых пациентов [47].

По данным ВОЗ, опубликованным в Pocket book of Hospital care for children (2005г.) по клиническому течению пневмония классифицируется как очень тяжелая (very severe), тяжелая (severe) или нетяжелая (non-severe). Во всех случаях необходима терапия антибиотиками. Тяжелая и очень тяжелая пневмония требуют дополнительного лечения (таблица 1) [48].

Таблица 1 – Классификация тяжести пневмоний (Pocket book of Hospital care for children)

Классификация	Признак или симптом
Очень тяжелая пневмония	Кашель или затрудненное дыхание + <i>по крайней мере один</i> из следующих симптомов: центральный цианоз; неспособность сосать грудь или пить, или срыгивание всей пищи; судороги, заторможенность или отсутствие сознания тяжелая дыхательная недостаточность
Тяжелая пневмония	Кашель или затрудненное дыхание + <i>по крайней мере, один</i> из следующих признаков:

Продолжение таблицы 1

	втяжение нижней части грудной клетки; раздувание крыльев носа; кряхтящее дыхание (у младенцев раннего возраста).
Нетяжелая пневмония	При обследовании у ребенка выявляется кашель или затрудненное или учащенное дыхание: возраст <2 мес: ≥ 60 /мин возраст 2–11 мес: ≥ 50 /мин возраст 1–5 лет: ≥ 40 /мин При аускультации грудной клетки признаки пневмонии: — ослабленное дыхание; — бронхиальное дыхание; — влажные хрипы; — ослабление голосового резонанса над плевральным экссудатом, усиление – над долевым уплотнением; — шум трения плевры.

По данным ВОЗ, опубликованным в Информационном бюллетене, пневмония является одной из причин смерти детей в пост-неонатальный период и у детей возрасте до 5 лет (таблицы 2-3) [49].

Как видно в таблице 2, пневмония является причиной смерти в 13% случаях у детей до 5 летнего возраста, и в 5 % – у детей в неонатальный период.

Таблица 2 – Предполагаемая смертность от различных инфекций

Основные причины смерти среди детей в возрасте до пяти лет – 2011 г. (ВОЗ)			
Причина	всего (%)		
	0-27 дней	1-59 мес.	Всего (0-4 лет)
Все причины	43	57	100
Пневмония	5	13	17
Осложнения, связанные с преждевременными родами	15	2	17
Асфиксия ребенка во время родов	10	1	11
Диарея	1	9	9
Малярия	0	7	7

По данным ВОЗ факторами риска возникновения пневмоний являются низкая масса тела, недостаточность питания, отсутствие грудного вскармливания и проживание в тесноте (таблица 3). С целью установления влияния грудного вскармливания младенцев до 4 и до 6 месяцев на заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей в США Caroline J. Chantry et al. провели исследование в рамках National Health and Nutrition Examination Survey в период с 1988 по 1994 годы. В исследовании приняли участие 2277 детей в возрасте от 6 до 24 месяцев, которые были распределены на 5 групп в зависимости от грудного вскармливания. Результаты проведенного исследования показали, что повышенный риск инфекций дыхательных путей, включая пневмонию и рецидивирующий средний отит у детей, которые были полностью на грудном вскармливании в течение 4 месяцев был выше чем у младенцев, которые были на грудном вскармливании до 6 месяцев. Эти данные подтверждают рекомендации, что дети должны находиться исключительно на грудном вскармливании до 6 месяцев [50].

Таблица 3 – Основные причины смерти детей в пост-неонатальный период: факторы риска и ответные меры (ВОЗ)

Причина	Факторы риска	Профилактика	Лечение
Пневмония или другие острые респираторные инфекции	Низкая масса тела при рождении	Вакцинация	Надлежащий уход со стороны подготовленного медицинского работника
	Недостаточность питания	Надлежащее питание	
	Отсутствие грудного вскармливания	Исключительное грудное вскармливание	Антибиотики
	Проживание в тесноте	Уменьшение загрязнения воздуха внутри помещений	Кислород в случае тяжелых болезней

Мерами профилактики пневмоний согласно данным ВОЗ являются вакцинация, надлежащее питание, исключительное грудное вскармливание и уменьшение загрязнения воздуха внутри помещений (таблица 3).

Сокращение смерти детей в возрасте до 5 лет является одной из Целей ВОЗ по Развитию Тысячелетия и одним из приоритетных направлений системы здравоохранения Республики Казахстан. Показатель детской смертности является индикатором благополучия нации. По данным Министерства здравоохранения РК за 2007-2009 годы смертность детей до 1 года от

респираторных заболеваний и пневмоний среди всех причин смерти занимает третье, а среди инфекционных заболеваний – первое место.

В 2008 году в Республике Казахстан было зарегистрировано 33774 случая заболевания пневмонией детей в возрасте до 5 лет. Общая численность случаев смерти детей до 5 лет в 2008 году составила 8225 детей, а от пневмонии умерло около 1,5 тысяч детей [51].

Согласно официальным данным, опубликованным в Статистическом сборнике «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2008 году», пневмония занимает лидирующее место среди причин смертности детей до 1 года в РК (рисунок 2) [52].



Рисунок 2 – Основные причины смертности детей до 1 года в Республике Казахстан за 2008 год

Для достижения целей по снижению смертности населения и улучшения здоровья граждан нашей страны была разработана Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2011 – 2015 годы «Саламатты Қазақстан».

С целью снижения заболеваемости детей до 5 лет пневмонией на 50%, а смертности на 20% в Национальный календарь прививок была внедрена вакцинация детей против пневмококковой инфекции. Плановая вакцинация против пневмококковой инфекции внедряется поэтапно с включением 14 областей и двух городов - Астана и Алматы, с 2010 по 2015 гг. (таблица 4).

В настоящее время в РК зарегистрирована полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина, обеспечивающая охват следующих серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F.

Таблица 4 – Поэтапное внедрение пневмококковой конъюгированной вакцины на территории Республики Казахстан

№	Регион	2010	2011	2012	2013	2014	2015
1	Акмолинская				+	+	+
2	Актюбинская					+	+
3	Алматинская						+
4	Атырауская				+	+	+
5	ВКО	+	+	+	+	+	+
6	Жамбылская		+	+	+	+	+
7	ЗКО						+
8	Карагандинская			+	+	+	+
9	Костанайская				+	+	+
10	Кызылординская			+	+	+	+
11	Мангистауская	+	+	+	+	+	+
12	Павлодарская					+	+
13	СКО			+	+	+	+
14	ЮКО		+	+	+	+	+
15	г.Алматы						+
16	г.Астана					+	+

Внедрен еженедельный мониторинг за иммунизацией против пневмококковой инфекции. Однако, в настоящий момент не усовершенствован эпидемиологический надзор (ЭН) за пневмококковой инфекцией для истинной оценки эпидемиологической ситуации в стране. Нет возможности изучить циркуляцию наиболее часто встречающихся серотипов пневмококков. В дальнейшем планируется мониторинг за циркуляцией серотипов пневмококка для оценки иммунологической, эпидемиологической и фармакоэкономической эффективности вакцинации детей до 5 лет против пневмококковой инфекции.

1.2 Общая характеристика, эпидемиологическая эффективность и опыт применения пневмококковых вакцинных препаратов в разных странах

В целях профилактики заболеваний, вызванных пневмококком, введена плановая вакцинация. Существуют два типа вакцин – пневмококковая полисахаридная (ППВ) и пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ). ПКВ применяются с первых лет жизни, ППВ – с двухлетнего возраста. По

количеству серотипов пневмококков, входящих в вакцины, ПКВ делятся на 7, 10 и 13-валентные. Пневмококковые конъюгированные вакцины Превенар-7 применяется с возраста 2 мес., входящие в нее 7 серотипов охватывают 75-84% штаммов пневмококков. Вакцина содержит следующие серотипы: 6В, 18С, 4, 9V, 14, 19F, 23F. 13-валентная вакцина Превенар-13 включает 13 серотипов, вызывающих 63% инвазивных форм заболеваний у детей в США в настоящее время, в том числе 19А, а также серотипы 1, 3, 4, 5 и 7F – частые при инвазивных заболеваниях [53].

Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина (ПКВ 7) была утверждена в США в феврале 2000 для детей от 6 недель и 9 лет, и в странах Европейского союза в 2001 для детей от 2 месяцев до 5 лет. Схема вакцинации 3+1, вакцинация в 2,4 6 месяцев и ревакцинация в 12-15 месяцев [54-56].

ПКВ 7 в настоящее время рекомендована для всех детей в возрасте менее 5 лет, и эффективность этой вакцины документально подтверждена проведением крупномасштабных контролируемых клинических испытаний, и рекомендована детям до 2 лет [57-61].

Более 235 миллионов доз ПКВ 7 были распространены в более чем 90 странах, и по состоянию на май 2009, ПКВ 7 были включены в Национальные программы иммунизации 36 стран. В Европе 24 (75%) из 32 стран, входящих в европейскую сеть наблюдения за вакциноуправляемым инфекциям (EUVAC.NET) включили ПКВ 7 в свои календари прививок. С января 2009 года 7 стран предлагают ПКВ 7 только для групп риска [62].

Анализ, проведенный в США показал, что вакцинация ПКВ 7, так же как вакцинация против дифтерии, столбняка и коклюша, может предотвратить до 262 000 смертей в год среди детей от 3 до 72 месяцев. Если всех детей вакцинировать согласно календаря прививок, то можно предотвратить до 407 000 смертей в год [63].

В 2008 году Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) подсчитал, что глобальное использование ПКВ 7 может предотвратить примерно от 5,4 до 7,7 миллиона случаев смерти детей к 2030 году.

Ряд стран провел исследования для определения эпидемиологической эффективности вакцинации детей ПКВ.

Gonzalez-Martinez et al. проводя исследование в госпитале Gregorio Marañon в Мадриде, Испания, проанализировал данные детей в возрасте 0-16 лет с ИПИ. В исследование были включены три периода: 1998-2000 довакцинальный период; 2001-2006 с 40%-м покрытием иммунизации; 2006-2007 с вакциной, включенной в календарь прививок. В общей сложности 154 пациента были диагностированы с ИПИ: 1 период n = 44; 2 период n = 74; и 3 период n = 36. Обнаружено значительное уменьшение серотипов, включенных в вакцину от периода 1 до периода 3 (48% по сравнению с 17%, соответственно) [64].

С целью изучения влияния 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины на заболеваемость было проведено исследование в Олмстед Каунти, штат Миннесота. В этом популяционном исследовании

проанализированы данные детей в возрасте до 5 лет для определения ИПИ с 1 января 1995 года по 31 декабря 2007 года. С 1995-1999 по 2001-2003 гг. заболеваемость ИПИ снизилась с 33,5 (95% ДИ 16,6-50,5) до 10,8 (95% ДИ, 0,0-23,0) случаев на 100 000 человеко-лет ($p = 0,046$). Общая заболеваемость ИПИ у детей младше 5 лет значительно снизилась после введения ПКВ-7 [65].

Вакцинация тремя дозами ПКВ впервые была рекомендована в Квебек, Канада. Программа была реализована в декабре 2004 года для детей в возрасте до 5 лет. ПКВ 7 была впервые использована и заменена на ПКВ 10 в 2009 г., и на ПКВ 13 в 2011 году. Группой авторов было проведено исследование случаев ИПИ в период с 2000 по 2011 годы. В результате исследования получены следующие результаты: заболеваемость ИПИ у детей до 5 лет была 67 на 100000 в 2001-2004 гг., и снизилась до 32 на 100000 в 2007-2009 годах ($p < 0,01$). Дальнейшее снижение до 24 на 100000 наблюдалось в 2010-2011 годах, связанное с введением ПКВ 10 ($p < 0,01$). Серотипы, входящие в состав ПКВ 7 составляли 82% от общего количества случаев ИПИ в 2000-2004 годах. Так же наблюдался популяционный эффект у взрослых, заболеваемость ИПИ в 2007-2009 годах была ниже, чем в довакцинальный период [66].

В Бразилии ПКВ-10 была введена с 2010 года. Группа авторов проанализировала серотип и генотип пневмококков, вызывающих ИПИ в довакцинальный период и после введения вакцинации (2007-2012 гг.). Исследование включало 325 изолятов. Наиболее распространенные серотипы были 14, 3, 4, 23F, 7F, 9 В, 12F, 20, 19F, 8, 19А и 5. 38 изолятов взяты у детей младше 5 лет (11,7%). Учитывая общую численность населения, охват ПКВ 10 и ПКВ 13 составлял 50,1% и 64,9%, соответственно. В довакцинальный период серотипы, входящие в состав ПКВ 10 составляли 51,5%, после вакцинации представляли 48%. Серотипы, входящие в состав ПКВ 13 до введения вакцинации составили 67,5%, и 59,2% после вакцинации [67].

ПКВ 10 стала доступной в Португалии в середине 2009 и 13 валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ-13) в начале 2010. ИПИ у пациентов в возрасте менее 18 лет снизилась с 8,19 случаев на 100,000 в 2008-2009 до 4,52 на 100,000 в 2011-2012. Снижение было связано с включенными серотипами в состав ПКВ-10 от 37,6% до 20,6%, и серотипами, включенными в ПКВ 13 от 31,6% до 16,2% [68].

Сотрудники Отделения педиатрии Университета Вандербильта школы медицины, Нашвилл, США провели исследование для определения уровня ИПИ у детей до и после введения ПКВ в календарь прививок в 2000 году. Проспективное популяционное исследование детей в возрасте от 0 до 90 дней, проживающих в 8 штатах США с 1 июля 1997 года до 30 июня 2004 года с лабораторно подтвержденными ИПИ до начала кампании вакцинации (с 1 июля 1997 г. по 30 июня 2000) и после (с 1 июля 2001 по 30 июня 2004) за исключением переходного периода (с 1 июля 2000 по 30 июня 2001). Были изучены 146 случаев ИПИ, из них 89 до вакцинации ПКВ и 57 после. Бактериemia обнаружена в 94 случаях (64%), пневмонии у 27 (18%), менингит, в 22 (15%) септический артрит и остеомиелит в 3 (2%). Средняя

заболеваемость ИПИ у детей в возрасте от 0 до 90 дней снизилась на 40% с показателя 11,8 (95% ДИ 9,6-14,5) до 7,2 (95% ДИ 5,6-9,4; $p = 0,004$) на 100 000 [69].

Для определения эффективности ПКВ-13 против ИПИ в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии проведено когортное исследование. Для 706 случаев ИПИ, включенных в исследование, эффективность вакцины ПКВ 13 после двух доз в возрасте до 12 месяцев или одной дозы после 12 месяцев составила 75% (95% ДИ 58-84). Эффективность вакцины составила 90% (95%ДИ 34-98) для ПКВ 7 и 73% (95%ДИ 55-84) за шесть дополнительных серотипов, включенных в ПКВ 13 [70].

В популяционное исследование, проведенное в Стокгольме были включены истории болезней с 2003 по 2012 годы детей от 0 до 18 лет с диагнозом синусит, пневмония и эмпиема. Госпитализация с пневмонией значительно снизилась у детей в возрасте от 0 до <2 лет, от 450 до 366 на 100 000 населения (ОШ = 0,81, $p < 0,001$) и в возрасте от 2 до <5 лет с 250 до 212 на 100 000 населения (ОШ = 0,85, $p = 0,002$) [71].

Вакцины показаны всем грудным детям, в начале ее внедрения преимущество применения следует отдавать детям, имеющим повышенный риск:

- недоношенным, с гестационным возрастом менее 37 недель;
- с перинатальными повреждениями (в том числе с центральными парезами и судорогами);
- рано переведенным на смешанное и/или искусственное вскармливание;
- с гипогаммаглобулинемией, асплинией, дефицитом комплемента, ВИЧ-инфекцией;
- с гемоглобинопатиями;
- с онко-гематологической патологией, после пересадки костного мозга.

Пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ 23) представляет собой смесь очищенных капсульных полисахаридов 23 серотипов пневмококка, к которым относится 90% штаммов, выделяемых из крови. В состав вакцины входят следующие серотипы: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18С, 19А, 19 F, 20, 22F, 23F, 33F. Согласно рекомендациям Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) США, применение ППВ-23 показано детям старше 2 лет, взрослым, и лицам старше 65 лет.

Однократной вакцинации Пневмо-23 подлежат:

- лица в возрасте старше 65 лет;
- лица с хроническими заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь, эмфизема и др.), сердечно-сосудистой системы (ИБС, сердечная недостаточность, кардиомиопатия и др.), печени (в том числе цирроз)

[72].

По данным Vocchi J.A. Jr. et al. плановая вакцинация ПКВ снизила заболеваемость ИПИ, даже среди возрастных групп, которые не были привиты, это так называемый эффект коллективного иммунитета [73].

С апреля 2002 по июнь 2004 года произошло значительное снижение удельного веса пневмококковой бактериемии среди взрослого населения, связанное с вакцинацией детей пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакциной ($p = 0,006$). 17% случаев было известно что в доме живет по крайней мере ребенок ≤ 6 лет. Вакцинация детей в семьях сокращает на 80% шансы быть на пневмококковую пневмонию среди взрослого населения (ОШ = 0,2, 95% ДИ 0,1-0,8) [74].

С момента внедрения ПКВ 7 в календарь прививок, сокращения ИПИ были зарегистрированы не только в возрастной группе, для которой показана вакцина (прямой эффект), но и в группе непривитых лиц (популяционный эффект), выделяя значительное преимущество плановой вакцинации детей.

Так, исследования, проведенные в США в период с 1998 по 2003гг. [75], в штате Тенесси, 8 деревнях Аляски с 1998 по 2004 годы [76] показали популяционную эффективность применения ПКВ у детей.

В результате проведения вакцинации ПКВ 7 снизилась заболеваемость ИПИ у непривитых детей и взрослых [77]. В 2003 году заболеваемость ИПИ снизилась более чем в два раза, она была предотвращена за счет популяционного иммунитета, так и непосредственно вакцинацией. Этот коллективный иммунитет особенно важен, потому что заболеваемость и смертность от пневмококковой инфекции остается высокой и у пожилых людей [78].

Исследование, проведенное Lexau SA. et al. В 8 регионах США показало, что вакцинация детей повлияло на заболеваемость ИПИ лиц 50 лет и старше. ИПИ среди лиц возрасте от 50 лет и старше сократилось на 28% (95% ДИ -31% до -24%) из 40,8 случаев на 100 000 в 1998-1999 гг. до 29,4 в 2002-2003 гг. [79].

Аналогичные результаты получены и в других исследованиях.

Для оценки прямых и косвенных последствий введения планового использования пневмококковой конъюгированной вакцины у младенцев и детей ясельного возраста в Учебном центре вакцины Kaiser Permanente, Окленд проведено исследование. По состоянию на март 2003 года, 157 471 детей получили 1 дозу и более ПКВ 7. В течение последнего года наблюдения не было обнаружено ни одного случая заболевания серотипом, включенным в ПКВ у детей до 1 года. Аналогичные результаты получены в группе детей до 5 лет [80].

С целью контроля клинических и микробиологических особенностей инфекций, вызванных *Str.pneumoniae* среди детей в довакцинальный период и после введения ПКВ 7 в США провели исследование. В исследование вошли дети из 8 детских больниц США с доказанной этиологией *Str.pneumoniae* за 8 лет с 1 января 1994 года до 31 декабря 2002 года. При сравнении с довакцинальным периодом в 1994-2000 гг. среднее число ИПИ у детей в возрасте менее 24 месяцев снизилась на 58% в 2001 и на 66% в 2002 году. Если рассматривать серотипы, включенные в ПКВ 7, то число ИПИ у детей до 2 лет снизилась на 63% и 77% в 2001 и 2002 гг., соответственно [81].

1.3 Фармакоэкономическая эффективность проведения иммунопрофилактики против пневмококковой инфекции

Проведение иммунизации подразумевает изучение эффективности не только эпидемиологической, но и экономической. На современном этапе ни одно исследование не проходит без изучения экономической составляющей.

Результаты фармакоэкономических исследований становятся одним из важнейших элементов принятия управленческих решений.

Программы вакцинации ПКВ 7, как правило, в пределах общепринятых порогов рентабельности [82], и более поздние данные показывают, что ПКВ 7 может быть экономически выгодной, если учесть непрямой эффект [83].

Исследования по изучению экономической эффективности ПКВ 7 против пневмококковой инфекции были проведены в США. По результатам исследования по экономической эффективности ПКВ 7, опубликованной вскоре после получения лицензии в США, подсчитано, что плановая вакцинация ПКВ 7 приведет к сохранению 757 млн. долларов США в год, не включая затраты на дозы и манипуляции, связанные с введением вакцины [84-86].

Исследования по оценке эффективности вакцинации ПКВ 7 были проведены во всем мире, включая Северную Америку, Европу, Австралию, Латинскую Америку и развивающиеся страны [87-92].

Isaacman et al. провели обзор литературы по экономической эффективности ПКВ 7, изданной в период с января 2000 по октябрь 2006 года. Всего в исследование вошли 16 работ согласно критериям включения. Авторы отметили, что в исследованиях, которые включали непрямой эффект на заболеваемость более благоприятная экономическая эффективность, по сравнению с теми, кто не включил косвенные воздействия вакцинации. Такие же выводы сделаны и в других исследованиях экономической эффективности вакцинации [93].

Группа авторов из Института фармакологических исследований «Марио Негри» провели систематический обзор. Были критически проанализированы экономические оценки новых пневмококковых конъюгированных вакцин, проведенных в странах Европейского союза. Были отобраны исследования, фокусируемые на ПКВ 10 и ПКВ 13, опубликованные на английском языке с января 2007 до июня 2013. Всего было отобрано 10 исследований, два из них сосредоточены на взрослых. Европейские исследования, которые были проанализированы, главным образом основаны на слабых источниках данных [94].

Модель экономической эффективности была использована для оценки изменения бремени болезней, связанной с введением ПКВ 7 в схему вакцинации в Швеции. В ходе исследования получены следующие результаты: ПКВ 7 предотвратила 18 856 случаев острого среднего отита, 684 случая пневмонии, 86 случаев пневмококковой бактериемии и 21 случай пневмококкового менингита у детей младше 10 лет. Можно избежать 221 случаев ИПИ у более старших детей и 397 случаев ИПИ у взрослых в возрасте

18-39 лет. Ежегодно можно предотвратить 4 случая смерти у детей в возрасте менее 10 лет и 39 случаев смертельного исхода у более старших детей [95].

Авторами Klok RM. et al было проведено исследование для оценки влияния ПКВ 10 и ПКВ 13 на сокращение случаев ИПИ, пневмонии и острых средних отитов в Дании и Швеции. По прогнозам авторов ПКВ 13 может сохранить 280.7 млн. датских крон в Дании и 288.2 млн. шведских крон в Швеции. В Дании и Швеции, результаты этого исследования показывают, что, по сравнению с ПКВ 10, ПКВ 13 имеет большее влияние на жизнь, откорректированных на качество (QALY). В этом исследовании национальная программа иммунизации с ПКВ 13 является хорошим соотношением цены и качества и, как предполагалось, предотвратила дополнительные случаи болезни среди детей и непривитых людей и сократила дополнительные затраты на лечение пневмококковой болезни, при сравнении с ПКВ 10 в Дании и Швеции [96].

Проведено исследование в 6 Латино-Американских странах – Аргентине, Бразилии, Чили, Колумбии, Мексике и Перу с целью сравнения эффективности ПКВ 10 у детей младше 10 лет с довакцинальным периодом. Результаты включали число предотвращенных случаев, расчет лет жизни, откорректированных на качество (QALY) и затраты. Самый большой предотвращенный эффект наблюдался при пневмококковом менингите (от 27% в Перу, до 47% в Колумбии), неврологических осложнениях после менингита (от 38% в Перу, до 65% в Бразилии) и бактериемии (от 42% в Аргентине, до 49% в Колумбии). Уровень предотвращенных смертельных случаев колебался от 18% в Перу, до 33% в Бразилии. В целом, польза для здоровья, достигнутая с вакцинацией ПКВ 10, привела к более низкой потере QALY (от на 15% ниже в Перу, до 26% в Бразилии) [97].

ППВ 23 широко используется в профилактике пневмонии и инвазивных пневмококковых инфекций у пожилых людей в развитых странах. В Колумбо проведена оценка экономической эффективности реализации ППВ 23 у лиц старше 60 лет. Для оценки эффективности была использована модель Дерево принятия решений для этой группы населения. До введения вакцинации у лиц старше 60 лет зарегистрировано 4460 случаев ИПИ, 141 случай пневмококковых менингитов. В первый год внедрения вакцинации смертельные исходы от ИПИ снизились до 480 случаев [98].

Исследование в этой же возрастной группе провели в Испании. В популяционном исследовании случай-контроль, в который вошли 88 больных старше 60 лет с лабораторно подтвержденными ИПИ и контрольная группа из 176 человек, сопоставимые по возрасту, полу и группой риска. Отношение шансов (ОШ) для вакцинации было рассчитано с использованием условной логистической регрессии. Уровень вакцинации в основной группе был значительно ниже, чем в контрольной группе (38,6% по сравнению с 59,1%; $p = 0.002$). Эффективность вакцины составляла 72% ОШ: 0,28; 95% ДИ 0,15-0,54) против всех ИПИ и 77% (ОШ: 0,23; 95% ДИ 0,08-0,60). Вакцинация была значительно эффективной против всех ИПИ в возрастных группах: 60-79 лет

(ОШ 0,32; 95% ДИ 0,14-0,74) и люди 80 лет и старше (ОШ: 0,29; 95% ДИ 0,09-0,91) [99].

1.4 Антибиотикорезистентность как проблема лечения пневмококковых инфекций

Возрастающей проблемой на сегодняшний день является антибиотикорезистентность. Инфекциям, вызываемым резистентными штаммами характерно тяжелое течение с обязательной госпитализацией и применением более тяжелых антибиотиков.

Лечение пневмококковой инфекции становится все труднее из-за появления устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококков. Исследования для определения серотипа и их антибиотикочувствительности необходимы для планирования рациональных национальных стратегий в области профилактики и лечения ИПИ [100]. Эпидемиологический надзор за пневмококковыми заболеваниями и их серотипами важен для наблюдения за циркулирующими штаммами и эффективностью вакцинации. Некоторые исследования показали региональные и временные изменения в распределении бактериальных серотипов после применения ПКВ [101-102].

В Палестине было проведено исследование для определения циркулирующих штаммов и чувствительности к антибиотикам. В это перекрестное исследование были включены здоровые дети: 197 девочек и 200 мальчиков старше двух лет, посещающие центры ПМСП. Дети были выбраны в соответствии с их картами вакцинации и распределения в различных регионах таким образом, что количество участников в районе было пропорционально размеру населения района. Были взяты мазки из носоглотки этих детей. Средний возраст детей 11 месяцев. 248 (62,5%) детей были младше 1 года, 149 (37,5%) были в возрасте от 1 и 2-х лет. Штаммы *Str. pneumoniae* были выделены у 221 из 397 здоровых детей. Восприимчивость к антимикробным агентам была протестирована на 211 (95,5%) из 221 изолятов *Str. pneumoniae*. Только 47/211 (22,3%) из них были полностью чувствительными ко всем испытанным антибиотикам (пенициллин, эритромицин, тетрациклин, цефотаксим, ванкомицин), 58/211 (27,5%) были устойчивы к одному из противомикробных агентов, 34/211 (16,1%) были устойчивы к двум, и 72/211 (34,1%) более чем к двум [103].

В Индонезии у ВИЧ-инфицированных детей была изучена антибиотикорезистентность *Str. pneumoniae*. Были взяты мазки у 90 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 4 до 144 месяцев. Были проведены серотипирование и определение чувствительности к антибиотикам. Носительство было определено у 41 ребенка (46%). Большинство штаммов были чувствительны к хлорамфениколу (86%), клиндамицину (79%), эритромицину (76%), тетрациклину (43%), и сульфаметоксазол / триметоприму (41%) [104].

По сведению автора Garau J., в некоторых районах США, Европы и Восточной Азии резистентность макролидам достигает 35% и более [105].

Для определения антибиотикорезистентности пневмококка в Индии было проведено исследование у детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет (109 мальчиков и 81 девочка). Была выявлена устойчивость к ко-тримоксазолу в 91% (n=48), тетрациклину 36% (n=19), пенициллину 17% (n=9) и эритромицину 9% (n=5) случаях. Множественная лекарственная устойчивость наблюдалась в 19% (n=10) [106].

В течение 7 лет группой исследователей из Туниса было изучено распределение серотипов и антибиотикорезистентность *S.pneumoniae*. Из 203 культур были выявлены инвазивные (n = 108) и неинвазивные (n = 95) изоляты пневмококков. Возраст исследуемых от 1 месяца до 85 лет. Учитывая все возрастные группы, охват прививками составил 40%, 62% и 68% для ПКВ 7, ПКВ 10 и ПКВ 13, соответственно. В целом, 31% из этих штаммов были устойчивы к пенициллину [107].

По инициативе CDC в 1997 году в странах Центральной Азии (Республика Казахстан, г. Тараз; Кыргызская Республика, г. Ош; Узбекистан, г. Фергана) было проведено исследование для микробиологического исследования материала (назофарингеальный мазок). Из 630 детей в 375 (59%) случаях были выделены *Str. pneumoniae*, из них в 224 случаях изоляты были доступны для тестирования на чувствительность и серотипирование. Из 224 штаммов, 54 (24%) были не чувствительны к пенициллину [108].

Национальные руководства рекомендуют использование узкого спектра антибактериальной терапии для лечения детей, госпитализированных с ВП. Однако, клинические исходы, связанные с принятием этой рекомендации не были изучены. Поэтому, в США было проведено ретроспективное исследование когорты детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, госпитализированных с ВП от 2 мая 2011 года по 30 июля 2012 года. Лечение согласно национальным руководствам было назначено в 168 (76%) случаях из 220. Среднее пребывание в стационар составило 1,3 дня (0,9-1,9 дней), средняя стоимость лечения составила 4097 долларов США. Не было различий между пациентами получившими и не получившими терапию, рекомендованную национальными руководствами -5,8% (95% ДИ 22,1-12,8), общий объем расходов (скорректированное изменение -10,9%; 95 % ДИ: -27,4 до 9,4), или стационарные аптечные затраты (скорректированное изменение на 14,8%, (95% ДИ: - 43,4 до 27,1) [109].

Таким образом, пневмококковая инфекция является актуальной проблемой не только в Республике Казахстан, но и во всем мире. Чаще всего этой инфекции подвержены дети до 5 лет, которые входят в группу риска. Уровень заболеваемости и смертности от этой инфекции очень высока. В связи с этим, вакцинация является эффективным методом профилактики пневмококковых инфекций. Проведение вакцинации у детей влияет не только на заболеваемость и смертность от пневмонии у детей, так же формируется и коллективный или популяционный иммунитет, что отражается на заболеваемости пожилых людей, которые также входят в группу риска. Проведенная активная иммунизация дает не только эпидемиологический, но

так же и экономический эффект. По результатам исследований, проведенных в разных странах после начала иммунизации детей были предотвращены тяжелые случаи менингитов, инвазивных пневмококковых инфекций, что положительно отразилось на общественном здравоохранении в целом.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленных целей и задач была разработана программа исследования, состоящая из следующих этапов (таблица 5).

Таблица 5 – Программа исследования

Цель исследования	Объекты исследования	Методы исследования	Результаты исследования
1	2	3	4
1 этап			
Изучить международный опыт применения вакцины против пневмококковой инфекции	Литературные источники	Библиографический	Изучен зарубежный опыт применения вакцины против пневмококковой инфекции из 131 источника
2 этап			
Изучить и проанализировать динамику заболеваемости и смертности детей до 5 лет от пневмоний в РК в период с 2008 по 2013 гг. и уровень охвата вакцинацией и реакций, после проведения вакцинопрофилактики в регионах	Статистические сборники, отчеты, отечественная и мировая литература Форма 6 «Отчет об охвате профилактическими прививками»	Информационно-аналитический Статистический	Проведен анализ динамики заболеваемости и смертности от пневмоний в РК за 5 лет; Изучен уровень охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции и реакций, после введения вакцины
3 этап			
Определить медико-социальные факторы, влияющие на заболеваемость детей пневмококковой инфекцией в ВКО и Мангистауской области	Истории болезней детей, госпитализированных в стационары с диагнозом «пневмония»	Статистический	Проведена выкопировка из 2745 историй болезней детей, госпитализированных с диагнозом пневмония.

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
4 этап			
Разработать стандартное определение случая пневмококковой инфекции и регистр по учету охвата прививкой и анализу неблагоприятными событиями в поствакцинальном периоде		Аналитический	Разработаны стандартные определения случаев пневмококковых инфекций
5 этап			
Изучить субъективное мнение респондентов по вопросам эффективности вакцинопрофилактики	Анкеты	Социологический, статистический	Проанкетировано 341 респондентов по вопросам вакцинопрофилактики
6 этап			
Рассчитать фармакоэкономическую эффективность вакцины против пневмококковой инфекции, для определения результативности вакцинации		Статистический	Рассчитаны (ГППЖ) и количество случаев заболевания, предотвращенных в результате вакцинопрофилактики

На первом этапе был изучен мировой опыт применения вакцины против пневмококковой инфекции, проанализированы результаты заболеваемости и смертности детей младшего возраста в «довакцинальный» период и после. Проведен анализ литературы по экономической эффективности применения вакцин против пневмококковой инфекции. При проведении литературного обзора были использованы 113 зарубежных источника. Были использованы систематические обзоры и оригинальные статьи из следующих баз данных: The Cochrane Library, Pubmed и Medline.

На втором этапе для анализа заболеваемости и смертности детей пневмонией в РК совместно с Департаментом организации медицинской помощи МЗСР РК собран материал из 14 областей и двух городов – Алматы и Астаны. Были изучены данные по заболеваемости и смертности детей от пневмоний в период с 2008 года по 2013 год. Также проведен анализ данных по охвату детей вакциной против пневмококковой инфекции по форме 6 «Отчет об охвате профилактическими прививками» и данные по поствакцинальным реакциям и осложнениям на проведенную вакцинацию.

Согласно Государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан на 2011 – 2015 годы «Саламатты Қазақстан» с 1 декабря 2010 года начата поэтапная вакцинация детей против пневмококковой инфекции. Вакцинация начата Восточно-Казахстанской и Мангистауской областях, которые выбраны в качестве пилотных регионов.

На третьем этапе для определения медико-социальных факторов, влияющих на заболеваемость детей пневмонией проведено ретроспективное исследование. В качестве инструмента исследования была разработана выкопировочная карта (Приложение Б), состоящая из демографических данных, клинических, лабораторных данных, сопутствующих заболеваний и осложнений. Выкопировка сведений проводилась из формы 003/у Медицинская карта стационарного больного. Выкопировка проведена сплошным методом из историй болезней детей, госпитализированных в ГККП «Областная детская больница», ГКП на ПХВ «Областная инфекционная больница» Мангистауская область, Учреждение «Частная Многопрофильная Клиника «Венера», согласно следующих критериев включения: возраст ребенка менее 5 лет, клинический диагноз «пневмония», житель Мангистауской или Восточно-Казахстанской области. Всего было отобрано 2745 историй болезней (1383 историй болезней в Мангистауской области и 1362 – из ВКО).

При проведении анализа госпитализаций с пневмонией детей до 5 лет, нами было выявлено, что в двух регионах в совокупности чаще болеют дети до 2 лет, составляющие группу риска. Дети в возрасте до года составили 34,8 (95% ДИ 33-36,5), дети до 1 года – 23,9 (95% ДИ 22,4-25,6). Наименее подвержены госпитализации и болезни дети в возрасте 3-х лет, они составили 12,8% (95% ДИ 11,6-14,2), и дети в возрасте 4-х лет – 6% (95% ДИ 5,1-6,9) (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение респондентов по полу и возрасту (ВКО)

Возраст	Пол	ВКО		Мангистауская		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8
До 1 года	м	157	23	431	51,2	588	38,5
	д	130	19	237	43,8	367	30

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8
	оба пола	287	21,1	668	48,3	955	34,8
1 год	м	165	24	176	21	341	22,3
	д	184	27	132	24,4	316	26
	оба пола	349	25,6	308	22,2	657	23,9
2 года	м	195	29	130	15,4	325	21,2
	д	201	30	91	16,8	292	24,
	оба пола	396	29,1	221	16	617	22,5
3 года	м	111	16	71	8,4	182	12
	д	110	16	61	11,3	171	14
	оба пола	221	16,2	132	9,5	353	12,8
4 года	м	57	8	34	4	91	6
	д	52	8	20	3,7	72	6
	оба пола	109	8	54	4	163	6
Всего	м	685	50,3	842	609	1527	55,6
	д	677	49,7	541	39,1	1218	44,4
	оба пола	1362	100	1383	100	2745	100

В настоящее время наиболее проверенными на практике являются определения случаев заболеваний, разработанные Центрами по Контролю и Профилактике заболеваний (CDC) для целей эпиднадзора. В связи с этим, **на четвертом этапе** было разработано стандартное определение случая пневмококковой инфекции с учетом особенностей эпидемиологии, клинических проявлений и используемых лабораторных тестов в Республике Казахстан. В зависимости от наличия и сочетания клинических, лабораторных и эпидемиологических критериев нами предложена классификация (градация) случаев заболевания пневмококковой инфекцией по степени достоверности установленного диагноза.

В зависимости от наличия и сочетания клинических, лабораторных и эпидемиологических критериев предложена классификация (градация) случаев заболеваний по степени достоверности установленного диагноза.

Предположение на случай – заболевание с наличием одного или более типичных клинических симптомов (признаков), имеет один или несколько эпидемиологических признаков (при некоторых нозоформах могут не быть), отсутствует лабораторное подтверждение (отрицательный результат, не завершённое исследование или невозможность проведения исследования).

Вероятный случай – заболевание, соответствующее определению предположения на случай, наличие дополнительных эпидемиологических данных (эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем) или наличие

положительного результата вспомогательных или предварительных тестов (специфические тесты, которые соответствуют диагнозу, однако не отвечают требованиям подтверждающих тестов).

Подтвержденный случай – вероятный случай + окончательные лабораторные подтверждения текущей или недавней инфекции.

На пятом этапе после проведения выкопировки данных для определения медико-социального статуса населения и знаний о вакцинопрофилактике было проведено анкетирование 341 родителя, госпитализированных детей в стационары ВКО и Мангистауской области с диагнозом пневмония. В целях проведения социологического опроса была разработана анкета (Приложение Б). Размер выборки (SS) для анкетирования был определен при помощи программы Sample Size Calculation (доверительная вероятность 95%, доверительный интервал ± 5) при помощи следующей формулы:

$$SS = \frac{Z^2 * (p) * (1-p)}{c^2}$$

где, Z=Z коэффициент

p= предполагаемая частота признака

c= доверительный интервал.

При отборе респондентов для проведения социологического опроса был выбран стратифицированный метод, и дети были разделены на страты (группы) по возрасту. Далее из каждой страты методом систематической выборки был отобран каждый 8-ой ребенок.

Стратифицированная выборка — это вероятностная выборка, для которой характерна следующая двухшаговая процедура:

- 1) Генеральная (исходная) совокупность делится на ряд непересекающихся, исчерпывающих ее подмножеств.
- 2) В каждом подмножестве или группе производится независимый отбор элементов простых случайных выборок

На шестом этапе было проведено фармакоэкономическое исследование. Фармакоэкономические исследования проводятся для идентификации, измерения, и сравнения затрат, рисков и выгоды от программ или методов лечения и определения наилучшего варианта для здоровья.

Были рассчитаны вероятное число заболеваний, которые бы имели место без проведения вакцинопрофилактики. Эту величину рассчитывают как произведение среднего показателя заболеваемости на численность детей до 1 года и детей до пяти лет соответственно в каждом последующем году.

$$OK \text{ дети} = ПЗ_{ср} \times \text{№ дети} / 1000,$$

где №– численность детей до 1 года и до 5 лет;

ПЗ_{ср} – средний показатель заболеваемости

Была рассчитана стоимость одного предотвращенного случая заболевания

как отношение стоимости вакцинации за весь период ее проведения к среднему показателю заболеваемости за этот же промежуток времени:

$$\text{Cost1сл} = \text{CostВП/ПСП},$$

где Cost1сл – стоимость одного предотвращенного случая заболевания пневмонии;

CostВП – общая стоимость вакцинопрофилактики за весь период ее проведения;

ПСП – число предотвращенных случаев пневмонии за весь период вакцинопрофилактики.

Были рассчитаны годы потенциально потерянных лет жизни (ГППЖ, Years of potential life lost (YPLL). ГППЖ используется для определения социально-экономических потерь вследствие преждевременной смерти.

ГППЖ определяли по формуле, предложенной Murray C.J. L.: $X=L, \sum dx (L-x), X=0$, где dx – смерть в возрасте x , а L – потенциальный предел жизни. За потенциальный предел жизни приняты 70,453 лет, согласно статистическим данным РК (2013). Был проведен анализ ущерба из-за преждевременной смерти детей до 1 года в РК.

2.1 Статистическая обработка данных.

Для оценки межгодовых различий в абсолютном количестве госпитализаций по причине пневмонии в изучаемой возрастной группе, а также для коррекции на сезонные различия и эффект дней недели рассматривали применение несколько типов многомерного регрессионного анализа, которые целесообразно использовать для дискретных зависимых переменных:

1. Стандартный многомерный регрессионный анализ Пуассона (Standard Poisson Regression)
2. Отрицательный биномиальный регрессионный анализ (Negative Binomial Regression)
3. Многомерный регрессионный анализ Пуассона с поправкой на избыток нулевых значений (Zero-inflated Poisson Regression)
4. Многомерный биномиальный регрессионный анализ с поправкой на избыток нулевых значений (zero-inflated negative binomial regression).
5. Для оценки длительности нахождения в стационаре до и после введения вакцинации в качестве описательной статистики применяли медианы (Me) и квартили ($Q1$ и $Q3$). Сравнение сроков стационарного лечения до и после введения вакцинации применяли непарный критерий Стьюдента.
6. Равенства независимого эффекта периода (до и после введения вакцинации) оценивали с помощью многомерного линейного регрессионного анализа (ANOVA).

Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным или менее 0,05.

Доверительный интервал (95% ДИ) для долей рассчитывался по методу Уилсона при помощи онлайн-калькулятора.

Все модели строились с использованием пакета статистических программ STATA 13.0 (STATAInc, TX, USA).

Основной независимой переменной была переменная «год», которую представляли в моделях в виде вспомогательных дихотомических переменных (Dummy variables). В качестве референтной категории использовали 2009 год.

Для данных обеих областей наблюдалась избыточная дисперсия, помощью отрицательного биномиального регрессионного анализа, который позволяет анализировать данные с избыточной дисперсией и не приводит к занижению стандартных ошибок коэффициентов, как стандартная регрессия Пуассона в таких ситуациях. Учитывая тот факт, что количество дней с нулевым количеством госпитализаций составляло 44,6% в г. Мангистауской области и 49,5% в ВКО, применение отрицательного биномиального регрессионного анализа с поправкой на избыток нулевых значений (zero-inflated negative binomial regression) и регрессионной модели Пуассона с поправкой на избыток нулевых значений (zero-inflated Poisson regression) также может считаться адекватным.

Выбор регрессионной модели определяли для каждой области отдельно в зависимости от соответствия исходных данных тому или иному распределению и по наличию или отсутствию избыточной дисперсии зависимой переменной. Преимущество той или иной модели для имеющихся данных определяли с помощью графической оценки остатков, критерию Вуонга (Vuong), а также по значениям информационных критериев Акайке (AIC) и Байеса (BIC). Для наилучшей модели рассчитывали коэффициенты с 95 % ДИ.

Распределение длительности госпитализации значительно отличалось от Гауссового (определено по критерию Колмогорова – Смирнова, $p < 0,001$ для обеих групп), поэтому в качестве описательной статистики применяли медианы и квартили. Для сравнения длительности стационарного лечения до и после введения вакцинации применяли непарный критерий Стьюдента, несмотря на правостороннюю асимметрию распределения, так как размер выборки достаточно большой, что позволяет воспользоваться основным следствием из центральной предельной теоремы о нормальности распределения средних величин при наличии достаточно больших выборок. Для оценки робастности полученного результата сравнения повторили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Независимый эффект периода (до и после введения вакцинации) оценивали с помощью многомерного линейного регрессионного анализа, в котором пол, грудное вскармливание, преждевременные роды вводились как независимые дихотомические переменные, а место жительства как переменная номинальная, которая, в свою очередь, была введена в модель в виде вспомогательных дихотомических переменных (dummy variables). Возраст ребенка был дихотомизирован на 2 группы – 0–2 года и 3–5 лет.

Распределение задержки начала лечения значительно отличалось от Гауссового (определено по критерию Колмогорова – Смирнова, $p < 0,001$ для обеих групп), поэтому в качестве описательной статистики применяли

медианы и квантили. Сравнение сроков задержки начала лечения до и после введения вакцинации применяли непарный критерий Стьюдента, несмотря на правостороннюю асимметрию распределения, так как размер выборки достаточно большой, что позволяет воспользоваться следствием из центральной предельной теоремы о нормальности распределения средних величин при наличии достаточно больших выборок. Поскольку было выявлено с помощью критерия Левене существенное отклонение от условия равенства дисперсий ($p < 0,001$), то проводили коррекцию с помощью критерия Уэлча, который позволяет сравнивать выборки с неравными дисперсиями. Сравнения повторили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Учитывая очень выраженную правостороннюю асимметрию зависимой переменной (асимметрия более 3, эксцесс более 15), а также ввиду несоблюдения условия нормальности распределения остатков применение линейного регрессионного анализа сочли нецелесообразным. Поэтому было принято решение дихотомизировать время от обращения до госпитализации на сроки 0–6 дней (54,4 %) и 7 дней более (45,6 %). После этого связь между зависимой дихотомической переменной и периодами до и после начала вакцинации с коррекцией на перечисленные в предыдущем анализе переменные оценивали с помощью многомерного логистического регрессионного анализа. Для всех переменных рассчитывались ОШ с 95 % ДИ. Независимые переменные вводились в модель одновременно методом форсированного ввода

3. НАУЧНЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОБОСНОВАНИЯ НЕОБХОДИМОСТИ ПЛАНОВОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ И ВКЛЮЧЕНИЕ ЕЕ В НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРИВИВОК РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Высокая социальная и медицинская значимость пневмококковых инфекций обусловлена следующими основными обстоятельствами: во-первых, чрезвычайно широким распространением возбудителя и разнообразием серотипового пейзажа *S.pneumoniae* (более 90 типов); во-вторых, многообразием и тяжестью клинических проявлений заболеваний, особенно у детей младенческого и раннего возрастов; в-третьих, формированием бессимптомного носительства пневмококков и созданием перманентно существующих множественных источников (резервуаров) возбудителя инфекции, а также широким распространением штаммов пневмококков, вызывающих инвазивные формы заболевания, устойчивых к большинству часто применяемых антибиотиков; в-четвертых, высокой заболеваемостью и смертностью детей раннего возраста.

Вышеприведенные обстоятельства требуют проведения эффективных профилактических мероприятий. В этой связи уместно упомянуть Глобальный план ВОЗ по созданию концепции десятилетия вакцин, где одним из приоритетов XXI века считается вакцинация детей раннего возраста против пневмококковой инфекции – как единственная эффективная профилактическая мера во всем мире. В этой связи Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует всем странам вводить в календари иммунопрофилактики вакцинацию детей раннего возраста против пневмококковой инфекции с использованием пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ).

Республика Казахстан одна из первых среди стран СНГ ввела в Национальный календарь прививок прививку против пневмококковой инфекции с 2010 г. Данная мера была включена в программу развития здравоохранения «Саламаты Қазақстан на 2010-2015гг», где были обозначены следующие индикаторные показатели: снизить заболеваемость детей раннего возраста пневмококковой пневмонией на 50%, смертность на 20%, охват прививкой - $\leq 95\%$ подлежащего контингента от 2 мес. до 12-15 мес. тремя дозами ПКВ «Превенар-13» с максимальным серотиповым составом *S.pneumoniae*, вызывающим инвазивные формы заболевания.

Как указано выше, в настоящее время трудноразрешимой актуальной проблемой стали интенсивно распространяющиеся штаммы пневмококков, преимущественно вызывающие внебольничную пневмонию, менингит, острый средний отит (ОСО) и др. Основной причиной формирования резистентных к антибиотикам штаммов пневмококков является их массовое бесконтрольное применение с диагнозом острые респираторные заболевания (ОРЗ), острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), ОСО. При этом такое состояние часто формируется при остром среднем отите и гайморите. Этими формами

пневмококковой инфекции заболевают почти все дети до 5 лет и старше и они же становятся резервуаром (источником) инфекции. В этой связи также надо отметить наличие взаимосвязи устойчивости к β -лактамам штаммам, относящимся к определенным клонам пневмококков. Они, как правило, относятся к эмерджентным (вновь возникшим) вариантам пневмококков (например, штаммы 14,29 F, 23 F). При создании ПКВ были учтены и эти моменты, т.е. они включены в состав Превенар-13. Отсюда эффективная антипневмококковая вакцинация может обеспечить уменьшение потребления антибиотиков за счет снижения заболеваемости детей раннего возраста. Одновременно вакцинированные дети избавляются от «здорового» бактерионосительства. Указанные косвенные эффекты максимального охвата вакцинацией детей раннего возраста способствуют решению, помимо снижения заболеваемости и смертности от этой инфекции, и сдерживанию циркуляции в популяции резистентных к антибиотикам штаммов пневмококков и резкому снижению «здорового» бактерионосительства, т.е. уменьшению потенциальных источников (резервуаров) инфекции. Еще один аспект преимущества специфической защиты детей раннего возраста – это опосредованный эффект снижения показателей заболеваемости, смертности, носительства пневмококков благодаря эффекту формирования коллективного иммунитета среди детей старшего возраста и взрослых, так как резко уменьшается резервуар и источник возбудителя инфекции.

3.1 Разработка и внедрение в практику здравоохранения стандартных определений случаев пневмококковых инфекций – как необходимый компонент пострегистрационного мониторинга массового применения прививок против этой инфекции

При проведении эпидемиологического надзора крайне важно и необходимо вооружиться стандартным определением случая заболевания, основывающимся на комплексе специфических для каждой нозологической формы критериев (признаков). В структуру стандартного определения случая входит:

- клинические критерии – симптомы и объективные проявления, обусловленные патофизиологией заболевания;
- лабораторные критерии – наиболее значимые тесты;
- эпидемиологические критерии – эпидемиологические предпосылки (данные эпиданамнеза, эпидемиологическая связь данного случая с другим подобным подтвержденным случаем и т.д.).

Стандартное определение случаев составлено с учетом особенностей эпидемиологии, клинических проявлений и используемых лабораторных тестов в Республике Казахстан, не искажающие сути исходных определений и не отражающиеся на учете случаев заболеваний.

Эпидемиологические предпосылки возникновения случаев пневмококковой инфекции

- Повсеместное распространение возбудителя и наличие обширного круга «здоровых» носителей *S.pneumoniae*
- Осенне - зимняя сезонность
- Социально - экономические и природные условия:
 - загрязненность окружающей (воздушной) среды;
 - пребывания в закрытых учреждениях (детских учреждениях);
- Общий уровень состояния здравоохранения;
 - достаточно высокий процент диагностических ошибок при установлении диагноза, особенно по части расшифровки серотипового пейзажа пневмококков, а также отсутствия определения чувствительности *S.pneumoniae* к антибиотикам.

Источники и резервуары инфекции

- Больные различными клиническими формами острых стрептококковых заболеваний.
- Носители *S.pneumoniae* наиболее опасно при величине микробного очага более 10 КОЕ на тампон. Уровень данного носительства – около 50% у здоровых носителей.

Механизмы и пути передачи

- Аэрозольный – воздушно-капельный.
- Контактный – загрязненные руки и предметы обихода.
- Алиментарный – пища.
- Вертикальный.

Факторы передачи

- Предметы ухода.
- Инфицированная пища.
- Воздушно – капельная аэрозоль.
- Инфицированные околоплодные воды [110].

Для оценки эпидемиологической обстановки в разных регионах по пневмококковой инфекции, а также для своевременного внесения соответствующих корректив и принятия адекватных управленческих решений нами предложено стандартное определение случая пневмококковой инфекции.

«Золотым стандартом» диагноза «пневмококковая пневмония» считается выделение и серотипирование пневмококков. Однако осуществление бактериологического подтверждения диагноза с серотипированием в рутинной практике весьма затруднительно из-за дороговизны и временных затрат. В этой связи в Казахстане и ряде других стран придерживаются рентгенологического подтверждения диагноза.

Таблица 9 - Стандартное определение случая пневмококковой инфекции [110, С.453].

Предположение на случай	Вероятный случай	Подтвержденный случай
<p><i>Заболевание, характеризующееся несколькими из нижеследующих перечисленных признаков:</i></p> <p>наличия не менее 2-х из нижеперечисленных клинико-лабораторных признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> - лихорадка (выше 38⁰С) в течение 3-х и более суток, кашель с мокротой; - отдельные физикальные признаки пневмонии – боли в груди при дыхании и кашле; - лейкоцитоз >10x10⁹/в мл и/или палочкоядерный - нейтрофиллез >10 %. 	<p><i>Заболевание, соответствующее определению предположение на случай,</i></p> <p>И/ИЛИ</p> <p>присоединение синдромов плеврального выпота и синдрома ателектаза,</p> <p>И</p> <p>один из нижеперечисленных эпидемиологических предпосылок:</p> <ul style="list-style-type: none"> - осенне-зимний период; - допущенные ошибки в диагностике во время нахождения в медицинском пункте - выявление <i>St. pneumoniae</i> из мокроты методом микроскопии мазка. 	<p><i>Заболевание, соответствующее определению предположению и/или вероятному случаю,</i></p> <p>И</p> <p>как минимум положительные результаты 2-х из следующих лабораторных и/или инструментальных исследований:</p> <ul style="list-style-type: none"> - наличие рентгенологических изменений в виде инфильтрации легочной ткани; - высев чистой культуры <i>S. pneumoniae</i> одной или нескольких серотипов 3I,5,11F,19F - выявление специфических антител и/или антигенов пневмококков в ИФА или РН, РКоАг, РЛА или их комбинация; - определение С-полисахарида <i>S. pneumoniae</i> в моче.

При помощи стандартного определения случая пневмококковой инфекции был проведен анализ всех случаев, вошедших в исследование. В первую группу – предположение на случай были взяты 2538 (92,4%) случаев, соответствующих по клиническим признакам, таким как кашель и повышение температуры тела выше 38⁰С. Вероятному случаю пневмококковой инфекции соответствовали 1935 (70,5%) случаев по эпидемиологическим признакам – осенне-зимняя сезонность. Подтвержденному случаю пневмококковой инфекции соответствовали 1863 (67,8%) случая, подтвержденных

рентгенологически (рисунок 5). Как видно в таблице 10, результат статистически значим, $p < 0,00001$

Таблица 10 – Признаки пневмококковой инфекции

Признаки	Наличие	Отсутствие	$\chi^2 = 1243,0727$ $p < 0,00001$ $df = 3$
Температура	2538	207	
Кашель	2665	80	
Заболелаемость в осенне-зимний период	1935	810	
Рентгенография	1863	882	



Рисунок 5 – Стандартное определение случая пневмококковой инфекции в Мангистауской области / ВКО

При определении предположения на случай пневмококковой инфекции, его чувствительность очень высока. При подтвержденных случаях пневмококковой инфекции специфичность высокая, однако чувствительность очень низкая. Как видно на рисунке 5, чем выше чувствительность, тем ниже специфичность.

Критерии и градация случаев пневмококковой инфекции позволяют в первую очередь определить только подтвержденные случаи пневмококковой инфекции, правильно оценить эпидемиологическую обстановку и применить противозидемические мероприятия.

3.2 Стратегия и тактика безопасной вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций в Республике Казахстан

S. pneumoniae – один из самых распространенных патогенов человека, вызывающий как инвазивные, так и неинвазивные заболевания. ИПИ являются

главной причиной заболеваемости и смертности, особенно у детей и взрослых. К ИПИ относятся менингит, оккультная бактериемия и бактериемическая пневмония. К факторам риска развития ИПИ относится возраст (дети младшего возраста и взрослые старше 65 лет). Данная форма чаще возникает у детей младше 5 лет, особенно до 2 лет. Данная возрастная группа особенно восприимчива к инфекциям частично как результат незрелой иммунной реакции, а так же из-за высокого уровня колонизации *S. pneumoniae*. В течение первых 2-3 месяцев жизни у доношенных детей есть некоторая защита от этой инфекции посредством пассивной передачи материнских антител. В этой связи в начале вакцинации с 2-х месяцев считается тактическим приемом защиты детей в раннем возрасте и поддержание защитного титра антител путем последующего (в 4 месяца и 12-15 месяцев) введения еще двух доз вакцины.

Стратегически важным моментом в выборе вакцинных препаратов считается высокая иммуногенность вакцины, способность формирования иммунологической памяти, и, конечно же, профилактическая (эпидемиологическая) эффективность.

Важнейшим и одним из главных показателей при выборе любого медицинского иммунобиологического препарата (МИБП) является система безопасности, т.е. отсутствие осложнений, связанных с вакцинацией и реактогенность, т.е. характеристика частоты и силы возникновения реакции на вакцинный препарат. Эти понятия в обобщенном виде обозначаются неблагоприятными проявлениями после иммунизации (НППИ).

Комплексная система обеспечения качества МИБП, в том числе пневмококковых вакцин включает (Национальное руководство «Иммунизация на практике»):

- обеспечение производства качественных МИБП;
- холодовую цепь, обеспечивающую сохранение исходного качества вакцин при транспортировке и хранении;
- мониторинг неблагоприятных проявлений после иммунизации в условиях их практического применения;
- наличие регламентирующих нормативных документов, предназначенных для надзора каждого компонента системы качества препарата.

Система надзора вакцин включает:

- контроль на уровне предприятий-изготовителей вакцин;
- государственный контроль, осуществляемый Центром экспертизы средств медицинского применения МЗСР РК (Национальный орган контроля МИБП). Этот орган осуществляет экспертизу научно-технической документации на препарат, проводит испытания новых препаратов для регистрации, сертификацию производственных серий вакцин. Кроме того, этот орган имеет право запрещать применение вакцины при несоответствии ее качества установленным требованиям, приостановить действие ранее выданного сертификата и др.

Основной принцип системы обеспечения качества МИБП – это принцип гарантии качества и он является лишь одним из разделов системы. Оно должно быть основано на соблюдении правил GMP (Good Medical Practice) и четкой системы государственного контроля производства продуктов. Здесь должны предъявляться самые высокие требования к персоналу, складским и производственным помещениям, оборудованию, документации, сырью, процессу производства, транспортировке, хранению и др.

Важным составляющим системы контроля является инструкция по применению препарата. Госконтроль качества вакцин, помимо общеизвестных доклинических, клинических испытаний и других процедур, это *пострегистрационный период*. На этом этапе проводится изучение и оценка иммунологической, профилактической (эпидемиологической) эффективности, а также сбор и анализ неблагоприятных проявлений после иммунизации. Этот компонент является обязательным в стране, где вакцинный препарат был зарегистрирован и принято решение МЗ РК о его широком применении. Одним из ключевых задач нашего исследования как раз посвящен этому вопросу. При этом для МЗ РК важно выбрать один из 4 зарегистрированных в РК противопневмококковых вакцин для детей.

3.2.1 Обоснование и выбор пневмококковых вакцин для плановой иммунизации в Республике Казахстан

В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в мире существуют вакцины двух типов – полисахаридные и конъюгированные.

Полисахаридные вакцины – Пневмовакс-23 (фирмы Мерк Шарп и Доум), Пне-иммун-23 (фирмы Вайет) и Пневмо-23 (Санофи-Пастер). В состав входят полисахариды капсулы 23 серотипов пневмококков 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19 F, 20, 22F, 23F, 33F. Эти штаммы ответственны за 90% инвазивных пневмококковых инфекций. Они перекрывают около 80% серотипов *S. pneumoniae*, выделяемых у здоровых носителей и больных ОРЗ и 92% серотипов, полученных от больных острым бронхитом и пневмониями [111]. Вакцина безопасна, хорошо переносима. Полисахаридные вакцины, включая Пневмо-23, являясь Т-независимыми антигенами не вызывают образование клеток памяти, поэтому повторное введение препарата не оказывает должного бустерного эффекта. Иммунный ответ не является одинаковым и постоянным во всем 23 серотипам, входящих в вакцину. Вследствие этого его уровень у вакцинированных лиц варьирует [112]. По данным Российских исследователей эпидемиологическая эффективность равна 62,1-80%, а для профилактики ОРЗ и бронхитов, пневмоний – 92,8%, сокращает заболеваемость в 13,9 раз [113, 114]. В РК зарегистрирована вакцина Пневмо-23.

Недостатки Пневмо-23:

- через 3-5 лет после вакцинации происходит снижение уровня защиты, так как отсутствует бустерный эффект при ревакцинации;

- не эффективна у детей в возрасте до 2 лет и некоторых групп риска, которые дают наибольшую заболеваемость и смертность;
- не влияют достаточным образом на бактерионосительство и не обеспечивают предупреждение формирования антибиотико-резистентных штаммов пневмококков.

Указанные выше недостатки обуславливают необходимость применения только конъюгированных вакцин для детей младшего возраста и пациентов высокого риска.

Пневмококковые конъюгированные вакцины. Для повышения иммуногенности вакцины серотипы пневмококков соединены с балками носителями. Сцепление антигена полисахарида штаммов *S. pneumoniae* с белком преобразовывает антиген полисахарида из Т-лимфоцит независимого в Т-лимфоцит зависимый, стимулирует ответ Т-хелперов и обеспечивает иммунологическую реакцию на бустерное введение. В дополнение в Т-зависимому иммунному ответу конъюгированные вакцины могут создавать иммунитет на слизистых оболочках.

В зависимости от количества серотипов пневмококков, входящих в конъюгированные вакцины различают 7 и 13 валентные вакцины (Превенар-7, Превенар-13). Количество полисахарида для каждого конъюгата также различается от 1 до 10 мг на серотип.

В качестве носителей применяют различные протеины. Так, в вакцинах «Превенар» каждый из серотипов конъюгирован с нетоксичный дифтерийным белком CRM₁₉₇ (нетоксичный мутантный белок *Coryne-bacterium diphtheria*) и адсорбирован на фосфоре алюминия с целью усиления иммунного ответа (ртутьсодержащий тимеросал в качестве консерванта не применяется. Один из аргументов антивакциналистов. Они считают, что ртуть является причиной возникновения аутизма). В 10 валентной вакцине Синфлорикс в качестве сырья также используется протеин D + H.influenza. Все эти вакцины зарегистрированы в Республике Казахстан.

Таблица 11 – Систематический обзор по выбору вакцинного препарата и схемы иммунизации

Название исследования и страна	Методы	Результат
1	2	3
Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age (review) [115] Африка, США, Филиппины, Финляндия	11 РКИ 57,015 участников	Объединенная эффективность вакцины для ИПИ была 80 % (95% ДИ 58%- 90%), p< 0,0001
Systematic Review of the Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine Dosing Schedules on Prevention of Pneumonia [116] Великобритания	Проведен систематический обзор данных литературы с 1994 по 2010 годы.	Результат проведенного исследования показал, что вакцинация ПКВ схемами 2 + 1, 3 + 0 и 3 + 1, в том числе и в странах с низкими

Продолжение таблицы 11

1	2	3
	Всего было использовано 42 оригинальных статей	доходами обеспечит предотвращение пневмонии.
Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children [117] США, Великобритания	4 РКИ и 31 описательные исследования были включены в обзор	Анализ подтверждает результативность проведенной иммунизации схемами 2+1, 3+0 и 3+1.
Pneumococcal conjugate vaccines: A systematic review of data from randomized controlled trials and observational studies of childhood schedules using 7-, 9-, 10- and 13-valent vaccines [118] Швейцария, Италия, Великобритания	31 РКИ, 18 когортных исследований, 2 случай-контроля	Этот всесторонний систематический анализ показал, что применение 3 доз вакцины показал наилучший результат
Efficacy of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Versus That of 7-Valent PCV (PCV7) Against Nasopharyngeal Colonization of Antibiotic-Nonsusceptible Streptococcus pneumoniae [140] Израиль, Германия, США	Дети были разделены на 2 группы. 1 группа (n=932) получили ПКВ 13, 2 группа (n=934) получила ПКВ 7 в возрасте 2, 4, 6 и 12 месяцев.	ПКВ 13 обладает значительным преимуществом по сравнению с ПКВ 7
13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in children partially immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7): a phase 3, open-label trial [119] Швеция	Две группы детей, ранее получивших вакцину ПКВ 7 в возрасте 3 месяцев (n=116) и 5 месяцев (n=118) следующие дозы получили вакциной ПКВ 13.	ПКВ 13 иммуногенно и безопасно у младенцев и детей ясельного возраста, ранее частично иммунизированных ПКВ 7. Даже одна доза у ребенка или новорожденного индуцирует иммунный ответ на 6 дополнительных серотипов.
Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants [120] Франция	Вакцинированы дети ПКВ 13, ранее получившие одну или две дозы ПКВ 7.	Обеспечена дополнительная защита от 6 серотипов, входящих в состав ПКВ13.
Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial [121] Великобритания	286 здоровых малышей получили ПКВ 7 или ПКВ 13.	Исследование, проведенное в возрасте 13 месяцев показало, что у 97% получателей ПКВ 13 концентрация пневмококковой специфичной сыворотки

Продолжение таблицы 11

1	2	3
		для каждого серотипа вакцины IgG составляла ≥ 0.35 мкг/мл
<p>Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India [122] Индия</p>	<p>Было проведено сравнение ПКВ 7 и ПКВ 13 в возрасте 6, 10 и 14 недель и в 12 месяцев.</p>	<p>Результаты по иммуногенности для 7 общих серотипов двух вакцин были одинаковы.. Иммунные реакции к 6 дополнительным серотипам были выше в ПКВ 13 в группе по сравнению с ПКВ 7. ПКВ 13 может обеспечить дополнительную защиту от пневмококковой инфекции, вызванной 6 серотипами.</p>
<p>A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil [123] Бразилия</p>	<p>Дети были рандомизированы в 2 группы: 1 получала ПКВ 7, вторая – ПКВ 13</p>	<p>Надежная иммуногенность ПКВ 13 для дополнительных серотипов может обеспечить существенную защиту от этих серотипов.</p>

Анализ 4 систематических обзоров и 6 РКИ (уровень доказательности I) по выбору пневмококковой конъюгированной вакцины и схемы иммунизации, показал, что для Республики Казахстан наиболее приемлемым по числу входящих серотипов и адьювантному составу является Превенар-13, хотя она несколько дороже, чем 7 и 10 валентная вакцина, но зато иммунологический и профилактический эффект выше. Предложенные нами для массового применения и включения пневмококковой вакцинации детей раннего возраста в Национальный календарь прививок была принята МЗ РК и она начала применяться с 2010 года по принципу поэтапного внедрения на всей территории до 2015 года.

3.2.2 Пострегистрационный анализ охвата профилактической прививкой детей младенческого возраста в различных регионах РК и мониторинг неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде

По данным ВОЗ, вакцинация является величайшим достижением в профилактике инфекционных заболеваний. Профилактические мероприятия оцениваются по следующим критериям: полнота охвата прививками, своевременное проведение вакцинации и соответствие требованиям. Качественно проведенная иммунизация влияет на эпидемический процесс,

который в свою очередь определяет эффективность вакцинации. Так как пневмококковая инфекция относится к вакциноуправляемым инфекциям, качество проведенной иммунизации является основным фактором, влияющим на эпидпроцесс. Рост заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями является показателем недостаточной эффективности иммунизации.

Для анализа уровня охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции была использована форма 6 «Отчет об охвате профилактическими прививками» в период с января 2012 по сентябрь 2014гг.

Существует несколько критериев эффективности иммунизации, и один из них показатель документированной привитости, или охват прививками. Данный показатель позволяет косвенно оценить популяционный иммунитет.

Как указано в таблицах 12-13, охват прививками в ВКО, ЮКО, Мангистауской и Жамбылской областях в 2012-2013 годах выше 95%, что является хорошим показателем привитости.

Обязательным компонентом пострегистрационного анализа вакцинации является пострегистрационный мониторинг вакцинации и неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде. К неблагоприятным событиям относятся общие и местные реакции, покраснение, уплотнение или болезненность в месте введения, повышение температуры тела, раздражительность, сонливость, расстройство сна, рвота и диарея, снижение аппетита.

В РК в качестве поствакцинальных осложнений и неблагоприятных исходов были зарегистрированы только повышение температуры тела, местные реакции, анафилактический шок и другие осложнения (таблица 15).

Тогда как CDC отмечает следующие возможные реакции: сонливость, временная потеря аппетита, покраснение, болевые ощущения в месте введения вакцины, раздражительность.

В связи с недостаточным учетом и мониторингом всех неблагоприятных событий после вакцинации, нами разработана форма регистра «Карта учета привитых детей против пневмококковой инфекции» (Приложение Г).

Таблица 12 - Вакцинация и ревакцинация против пневмококковой инфекции в Республике Казахстан в период 2012/ 1 - 2012/ 12

Регион	Вакцинация						Ревакцинация		
	Пневмо-1			Пневмо-2			Пневмо-3		
	Всего	Из них подлежат вакцинации	% охвата до 1 года	Всего	Из них подлежат вакцинации	% охвата до 1 года	Всего	Из них подлежат вакцинации	% охвата до 1 года
Республика Казахстан	186463	180088	49,7	168527	168087	46,4	135296	134584	38,5
Акмолинская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Актюбинская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Алматинская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Атырауская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
В-Казахстанская	28393	22284	100	21773	21606	97,6	21575	21301	98,2
Жамбылская	25889	25773	98,9	25520	25321	97,2	25512	25111	99,7
З-Казахстанская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Карагандинская	18624	18624	79,6	13775	13775	58,9	0	0	0,0
Костанайская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Кызылординская	14674	14674	80,0	10783	10783	58,8	3	3	0,0
Мангыстауская	16913	16848	100	16368	16319	100	15514	15514	100
Павлодарская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
С-Казахстанская	6675	6616	77,7	5098	5098	59,8	0	0	0,0
Ю-Казахстанская	75116	75091	97,8	75105	75082	97,8	72691	72654	97,4
г. Алматы	179	178	0,6	105	103	0,4	1	1	0,0
г. Астана	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Таблица 13 - Вакцинация и ревакцинация против пневмококковой инфекции в Республике Казахстан в период 2013/ 1 - 2013/ 12

Регион	Вакцинация						Ревакцинация		
	Пневмо-1			Пневмо-2			Пневмо-3		
	Всего	Из них подлежат вакцинации	% охвата до 1 года	Всего	Из них подлежат вакцинации	% охвата до 1 года	Всего	Из них подлежат вакцинации	% охвата до 1 года
Республика Казахстан	225024	215330	61,7	205670	203302	58,3	182365	180879	51,8
Акмолинская	10335	10325	79,4	6757	6756	52,0	55	55	0,4
Актюбинская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Алматинская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Атырауская	11469	11469	77,3	8264	8264	55,7	3	3	0,0
В-Казахстанская	22389	21730	100	21347	20903	97,8	22493	21568	100
Жамбылская	24623	24323	99,9	25400	23747	97,5	25171	24750	98,4
З-Казахстанская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Карагандинская	31452	22839	99,3	22877	22774	99,0	21800	21725	95,9
Костанайская	9405	9405	76,7	6316	6316	51,5	3	3	0,0
Кызылординская	17830	17827	100	17257	17252	98,4	16773	16771	94,6
Мангыстауская	16960	16940	100	16610	16590	98,6	15747	15747	99,5
Павлодарская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
С-Казахстанская	8047	8032	99,1	7962	7959	98,2	8014	8012	96,7
Ю-Казахстанская	72505	72431	98,6	72873	72734	99,0	72306	72245	99,0
г. Алматы	9	9	0,0	7	7	0,0	0	0	0,0
г. Астана	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0

Таблица 14 - Вакцинация и ревакцинация против пневмококковой инфекции в Республике Казахстан в период 2014/ 1 - 2014/ 9

Регион	Вакцинация						Ревакцинация		
	Пневмо-1			Пневмо-2			Пневмо-3		
	Всего	Из них подлежат вакцинации	% охвата до 1 года	Всего	Из них подлежат вакцинации	% охвата до 1 года	Всего	Из них подлежат вакцинации	% охвата до 1 года
Республика Казахстан	196891	196166	53,7	181660	181033	49,5	161294	160560	46,0
Акмолинская	10169	10139	76,5	9613	9587	72,3	7597	7575	58,7
Актюбинская	8950	8950	49,6	4987	4987	27,6	2	2	0,0
Алматинская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Атырауская	10988	10971	72,4	10722	10704	70,7	9715	9707	66,8
В-Казахстанская	16779	16624	77,5	16479	16267	75,8	15960	15894	74,5
Жамбылская	19838	19517	74,2	19571	19369	73,7	18869	18509	75,3
З-Казахстанская	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
Карагандинская	17474	17422	75,2	17159	17083	73,7	16973	16756	74,2
Костанайская	9131	9122	73,8	8690	8683	70,2	6876	6876	58,8
Кызылординская	14002	13964	77,0	13700	13679	75,5	13140	13126	74,3
Мангыстауская	13234	13234	74,3	13158	13156	73,8	12453	12452	76,2
Павлодарская	5870	5870	47,1	2860	2860	22,9	1	1	0,0
С-Казахстанская	5840	5840	73,0	5919	5917	74,0	5843	5839	72,2
Ю-Казахстанская	55274	55171	74,0	55110	55054	73,9	53542	53501	74,1
г. Алматы	0	0	0,0	0	0	0,0	274	274	1,0
г. Астана	9342	9342	45,5	3692	3687	18,0	49	48	0,3

Таблица 15 – Поствакцинальные осложнения и неблагоприятные последствия вакцинации

№	Год введения	Наименование регионов	Количество прививок	Количество ПВРиО	в том числе				
					повышение температуры тела до 38,5 ⁰ С	повышение температуры тела свыше 38,5 ⁰ С	местные реакции	анафилактические реакции	другие осложнения (указать)
1	2010	ВКО	43 444	961	828	32	101	0	0
2		Мангистауская	31 190	127	62	10	53	0	2
3	2011	Жамбылская	50 279	0	0	0	0	0	0
4		ЮКО	143 713	53	49	4	0	0	0
5	2012	Карагандинская	31 886	420	200	7	213	0	0
6		Кызылординская	4 262	0	0	0	0	0	0
7		СКО	15 763	905	407	2	496	0	0
8	2013	Акмолинская	6 748	211	152	16	43	0	0
9		Атырауская	1 102	152	136		16	0	0
10		Костанайская	2 146	66	50	0	16	0	0
		Итого	330 533	2 895	1 884	71	938	0	2

Пневмококковая инфекция относится к вакциноуправляемым инфекциям. В этой связи проведенные профилактические мероприятия оцениваются по следующим критериям: полнота охвата прививками, своевременное проведение вакцинации и соответствие требованиям. Качественно проведенная иммунизация влияет на эпидемический процесс, который в свою очередь определяет эффективность вакцинации. Качество проведенной иммунизации является основным фактором, влияющим на эпидпроцесс. Рост заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями является показателем недостаточной эффективности иммунизации.

Выбор вакцинного препарата так же является очень важным этапом. Анализ систематических обзоров и РКИ показал, что пневмококковая конъюгированная вакцина Превенар 13 и схема иммунизации, состоящая из 2 доз + бустерная доза в 12 месяцев наиболее приемлема для Республики Казахстан. Иммунологический и профилактический эффект после применения данной вакцины является выше в связи с количеством входящих в ее состав серотипов.

Пострегистрационный мониторинг проводимой иммунизации позволяет оценить полноту охвата вакцинацией детей. На этом этапе так же важно проводить анализ неблагоприятных событий на поствакцинальном этапе. Частыми неблагоприятными событиями являются общие и местные реакции, покраснение, уплотнение или болезненность в месте введения, повышение температуры тела, раздражительность, сонливость, расстройство сна, рвота и диарея, снижение аппетита.

4 АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕЙ ДИНАМИКИ СМЕРТНОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПНЕВМОНИЕЙ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ДО И ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ

С момента поэтапного введения вакцинации детей против пневмококковой инфекции в Национальный календарь прививок к 2014 году 10 областей (Восточно-Казахстанская, Мангистауская, Жамбылская, Южно-Казахстанская, Карагандинская, Кызылординская, Северо-Казахстанская, Акмолинская, Атырауская, Костанайская) полностью охвачены иммунизацией, в 2014 году начата плановая вакцинация в двух областях (Актюбинская и Павлодарская) и городе Астана. С 2015 года начнется вакцинация в двух областях (Алматинской и Западно-Казахстанской) и городе Алматы.

Анализ данных, собранных совместно с Департаментом организации медицинской помощи МЗСР РК по заболеваемости детей пневмонией до 1 года в ВКО и Мангистауской областях, выявил, что идет тенденция к снижению. В Мангистауской области заболеваемость детей до 1 года снизилась в 1,6 раз с показателя 22,5 до 13,6 на 100 тыс.населения. Аналогичные результаты получены и в ВКО – показатель снизился в 1,4 раза с 24,3 до 17,2 на 100 тыс.населения. Результат является статистически значимым, $p=0,005$ (таблица 16). В то время как в областях, где вакцинация против пневмококковой инфекции еще не началась, показатели заболеваемости остаются на высоком уровне. Так, в Западно-Казахстанской области заболеваемость пневмонией детей до 1 года выросла в 1,7 раз с 37,1 до 64,3 на 100.тыс населения. Такие же результаты получены в Алматинской области, где показатель заболеваемости вырос в 1,4 раза с 30,1 до 42,8 на 100 тыс.населения (рисунок 6).

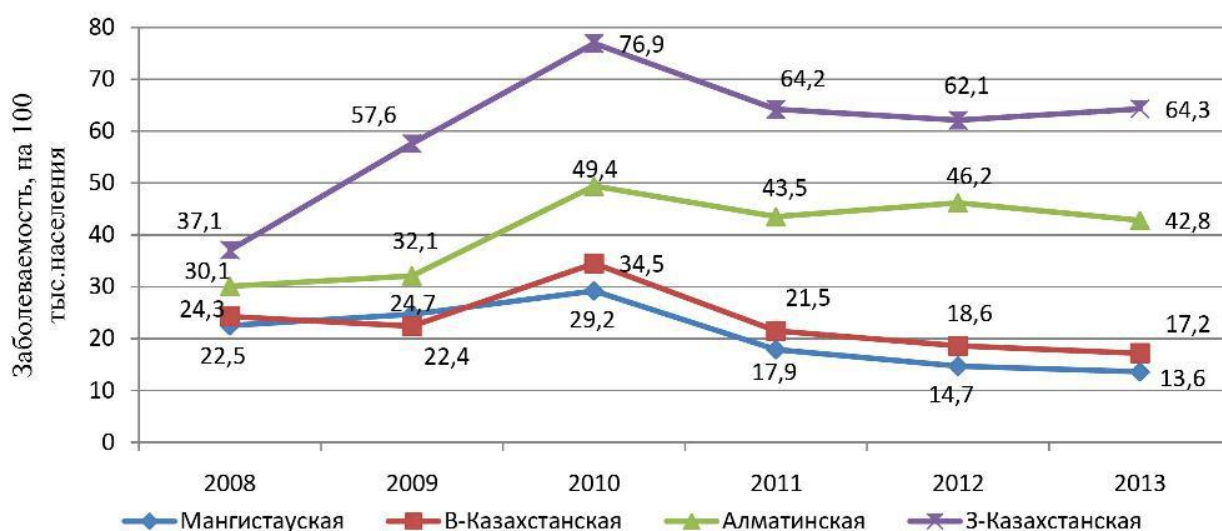


Рисунок 6 – Заболеваемость детей пневмонией до 1 года, показатель на 100 тысяч населения

Таблица 16 – Заболеваемость детей пневмонией до 1 года

	2009	2010	2011	2012	2013	$\chi^2=14,6514$
Мангыстау	345	374	296	250	235	$p=0,005$
ВКО	496	760	482	403	382	$df=4$

Анализ заболеваемости детей до 5 лет показал следующие результаты: заболеваемость детей пневмонией до 5 лет в Мангистауской области снизилась в 1,5 раз с показателя 12,3 в 2008 году до 8,4 на 100 тыс.населения в 2013 году. В ВКО идет тенденция к снижению заболеваемости в 1,2 раза с 14,4 до 11,7 на 100 тыс.населения. В Алматинской области показатель заболеваемости пневмонией до 5 лет снизился (с показателя 18,3 до 17,7 на 100 тыс.населения), а в Западно-Казахстанской области заболеваемость увеличилась в 1,4 раза с показателя 25,0 до 17,6 на 100.тыс населения (рисунок 7).

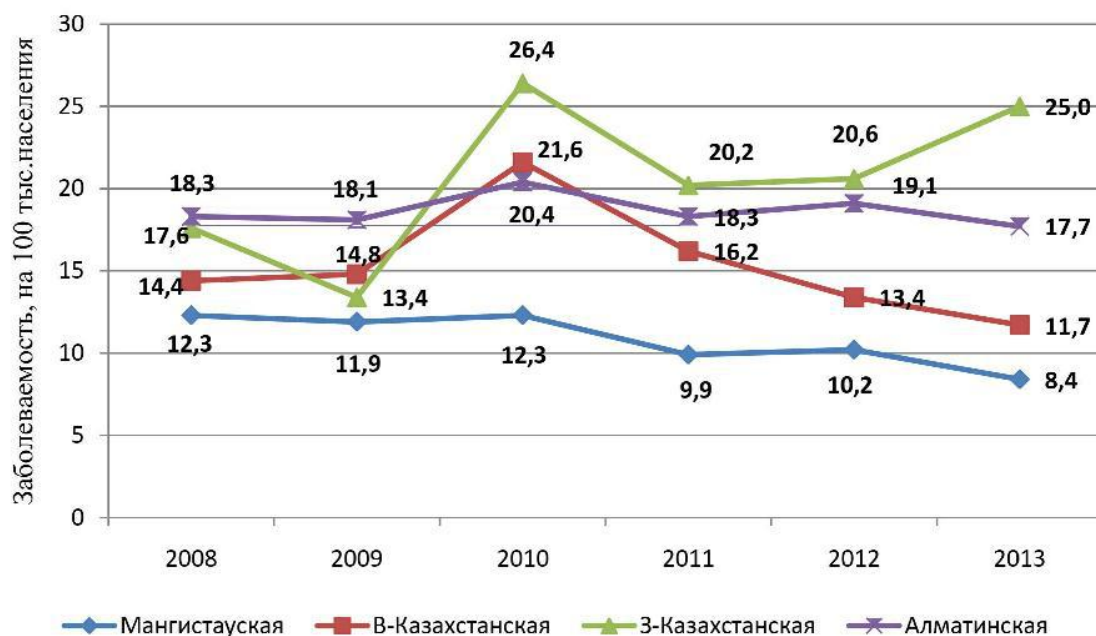


Рисунок 7 – Заболеваемость детей пневмонией до 5 года, показатель на 100 тысяч населения

Показатели смертности детей от пневмоний до 1 года в ВКО в динамике снизился в 2,9 раз с 20,03 до 6,98 на 100 тыс.населения. Тогда как в Мангистауской области отмечается резкий подъем уровня смертности в 13 раз с показателя 0,76 (2008 год) до 9,88 на 100 тыс.населения (2009 год). После введения вакцинации есть положительная динамика, уровень смертности снизился в 1,7 раз с показателя 7,47 в 2010 году до 4,41 на 100 тыс.населения в 2013 году. Показатель смертности детей от пневмоний в возрасте до 1 года в целом по Республике Казахстан снизился в 2,6 раз с 15,73 до 6,00 на 100 тыс.населения. Коэффициент достоверности аппроксимации $R^2 = 0,9729$ (рисунок 8).

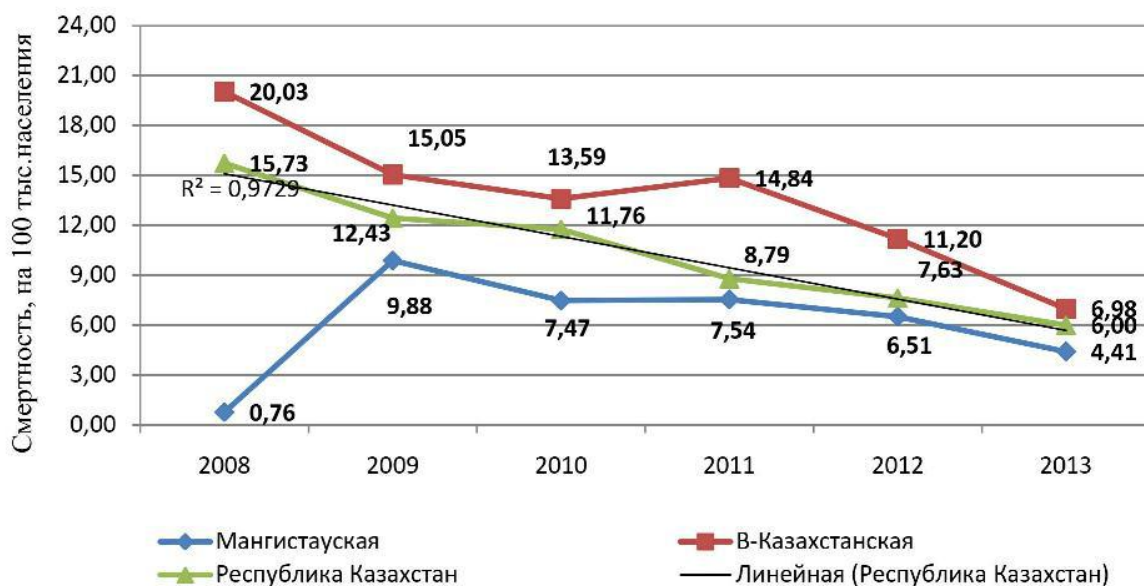


Рисунок 8 – Смертность детей до 1 года от пневмоний, показатель на 100 тысяч населения

Анализ смертности от пневмоний детей до 5 лет показал, что в Мангистауской области показатель вырос в 2,2 раза с 9,19 в 2008 году до 20,32 в 2013 году. В Восточно-Казахстанской области показатель смертности снизился в 3,2 раза с 57,26 до 17,56 на 100 тыс.населения. Показатель смертности детей до 5 лет от пневмоний в целом по республике снизился в 2,6 раз (с 46,46 до 17,80 на 100 тыс. населения) (рисунок 9).



Рисунок 9 – Смертность детей до 5 лет от пневмоний, показатель на 100 тысяч населения

Анализ заболеваемости детей в РК пневмониями в двух возрастных группах (до 1 года и до 5 лет) показал достаточно высокий ее уровень в стране

в течение 2008-2013 гг. Отмечается пик наивысшего уровня заболеваемости пневмониями в обеих возрастных группах в 2010 г. Ее уровень достиг 54,1 на 10 000 д.нас. у детей до 1 года и 30,2 на 100 000 д.нас.у детей до 5 лет (рисунок 10).

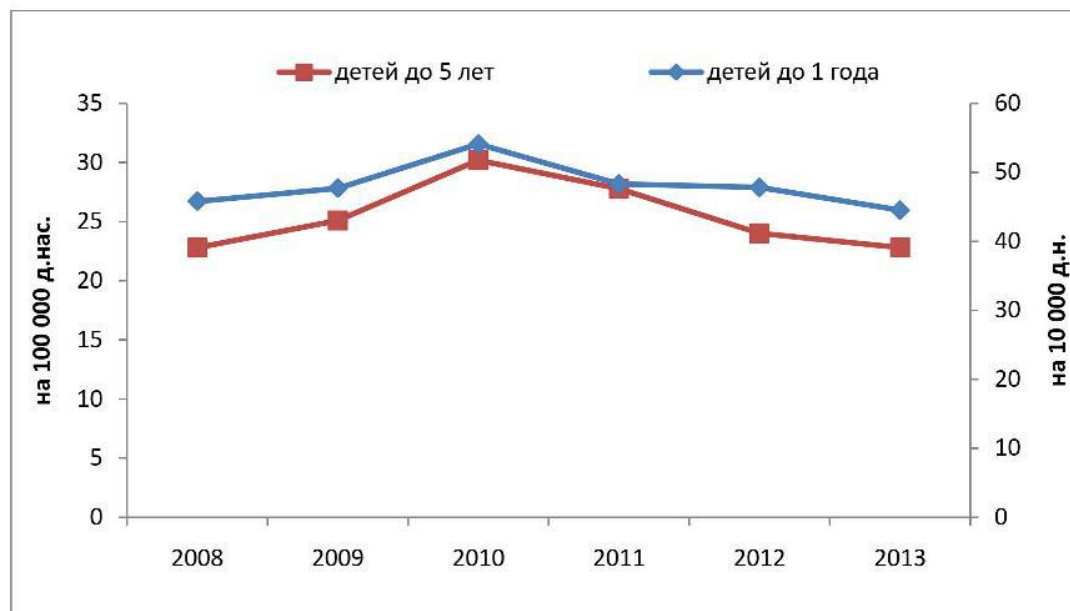


Рисунок 10 - Показатель заболеваемости детей до 1 года и 5 лет в РК, 2008-2013

Детальный анализ динамики заболеваемости пневмонией детей возрастной группы до 1 года в РК выявил рост показателя с 2008 по 2010 гг. на 18,12%, ежегодный темп роста составил от 4,1% до 13,4%. С 2010 по 2013 гг. отмечается снижение показателя заболеваемости пневмонией на 17,74% , ежегодный темп снижения составил -10,7%, -1,0% и -6,9%; на 2,85% в период 2008-2013 гг. (таблица 17).

Таблица 17 - Анализ темпов роста/снижения показателя заболеваемости пневмонией детей до 1 года в РК, 2008-2013 гг.

Показатель	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013
ежегодный темп роста/снижения показателя	4,1	13,4	-10,7	-1,0	-6,9
Прирост показателя		2008-2010			2010-2013
		18,12%			-17,74%

Анализ заболеваемости пневмонией возрастной группы детей до 1 года проведен по территориям Казахстана. Определен наивысший ее уровень в течении всего периода наблюдения в Акмолинской области (126,7-190 на

100 000 нас.), в г.Астане в 2008-2009 г (127,6-93,9 на 100 000 нас.). В начале периода наблюдения в 2008г. показатель заболеваемости выше среднереспубликанского отмечен в ЗКО, Жамбылской области, ЮКО, ниже среднереспубликанского – в Алматинской Мангистауской, Павлодарской областях, СКО и ВКО. В Актыобинской, Атырауской, Кызылординской областях и г.Алматы отмечена низкая заболеваемости (16,2-20,1 на 100 000 населения). В 2013 г. на фоне снижения среднереспубликанского показателя заболеваемости пневмонией, превышение ее уровня отмечено в ЗКО, Жамбылской, Костанайской областях, ЮКО, СКО и в г.Астане. В Атырауской, Карагандинской, Кызылординской, Мангистауской, Павлодарской, Актыобинской областях и в г.Алматы отмечен показатель заболеваемости пневмонией детей до 1 года ниже среднереспубликанского (таблица 18).

Таблица 18 – Картограмма заболеваемости пневмонией детей до 1 года в РК, 2008-2013 гг.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Акмолинская	126,7	132,5	149,7	142,9	190	140
Актыобинская	11,9	10,4	11,5	7,3	7,6	6,2
Алматинская	30,1	32,1	49,4	43,5	46,2	42,8
Атырауская	20,1	17,5	15,5	14,8	11,3	12
З-Казахстанская	37,1	57,6	76,9	64,2	62,1	64,3
Жамбылская	64,4	60,5	74	65,5	88,3	86,8
Карагандинская	51,8	45,8	47,2	47,5	48	44,4
Костанайская	55,5	63,3	66,1	59,3	68,6	66,4
Кызылординская	17,9	30,3	21,3	17,5	25,2	27,1
Мангистауская	22,5	24,7	29,2	17,9	14,7	13,6
Ю-Казахстанская	61	72,9	79,7	79,1	70	59,3
Павлодарская	34,8	38,2	54,4	35,6	23,1	20,4
С-Казахстанская	37,4	46,4	43,9	45	50,2	63,2
В-Казахстанская	24,3	22,4	34,5	21,5	18,6	17,2
г.Астана	127,6	93,9	69,5	62,4	48,1	58,6
г.Алматы	16,2	15,2	12,8	10,5	4,3	2,4
РК	45,8	47,7	54,1	48,3	47,8	44,5
	<45,8					
	>45,8					
	>91,6					
	<22,5					

Анализ динамики заболеваемости пневмонией детей возрастной группы до 5 лет в РК выявил рост показателя с 2008 по 2010 гг., с наибольшим его уровнем в 30, 2 на 100 000 нас. в 2010 г. Анализ территориального распределения показателя заболеваемости пневмонией детей до 5 лет выявил те же особенности, характерные для младшей возрастной группы:

заболеваемость, превышающая среднереспубликанский в 2 раза в Акмолинской области и в г.Астане, превышение – в Жамбылской, Карагандинской, Костанайской, Павлодарской областях и в ЮКО в 2008 г., где ситуация не улучшилась, показатель заболеваемости продолжает превышать среднереспубликанский показатель в 2013 г. Снижение показателя заболеваемости пневмонией детей до 5 лет в Казахстане в большей степени связано с ситуацией в Актюбинской, Алматинской, Атырауской, Кызылординской, Мангистауской областях, ВКО и г.Алматы (таблица 19).

Таблица 19 - Картограмма заболеваемости пневмонией детей до 5 лет в РК, 2008-2013 гг. (на 100 000 нас.).

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Акмолинская	55,4	64,6	70	74,4	47,7	65,8
Актюбинская	8,8	8,8	8,6	7,7	8,3	6,8
Алматинская	18,3	18,1	20,4	18,3	19,1	17,7
Атырауская	9	10,6	7,9	6,5	6,6	6,1
З-Казахстанская	17,6	13,4	26,4	20,2	20,6	25
Жамбылская	32,1	29,5	53,3	40,3	30,1	31,6
Карагандинская	27,9	26,4	25,7	25,4	25,5	22,7
Костанайская	24,6	29,8	30,3	31,5	35,1	35,1
Кызылординская	7,9	9,7	10	7,7	13	8,9
Мангистауская	12,3	11,9	12,3	9,9	10,2	8,4
Ю-Казахстанская	24,2	31,7	39	38,3	31,7	27,9
Павлодарская	25,1	26	40,4	42,6	26,6	23,7
С-Казахстанская	19,4	32,2	29,5	24,3	31,7	35,6
В-Казахстанская	14,4	14,8	21,6	16,2	13,4	11,7
г.Астана	63,7	69,7	69,5	69,2	46,7	48,2
г.Алматы	14	13,5	11,8	12,2	9,6	5,3
РК	22,8	25,1	30,2	27,8	24	22,8
	<22,8					
	>22,8					
	>45					
	<10					

С 2008 по 2010 гг. в РК ежегодный темп роста заболеваемости пневмонией детей до 1 года составил от 10,1% до 20,3%. С 2010 г. отмечается снижение показателя заболеваемости пневмонией, ежегодный темп снижения составил -7,9%, -13,7% и -5,0% (таблица 20).

Таблица 20 - Анализ темпов роста/снижения показателя заболеваемости пневмонией детей до 5 лет в РК, 2008-2013 гг.

Показатель	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013
ежегодный темп роста/снижения	10,1	20,3	-7,9	-13,7	-5,0
Прирост показателя		2008-2010 +32,46%			2010-2013 -24,50

Анализ показателя заболеваемости пневмонией у детей до 5 лет в наблюдаемые периоды времени выявил ее повышение на 32,46% % в 2008-2013 гг., снижение на 24,50% % в 2010-2013 гг. и достижение уровня 2008 г. в 2013 гг.

Проведен анализ показателя смертности от пневмонии в РК среди детей в возрастной группе до 1 года и в группе до 5 лет. (рисунок 10).

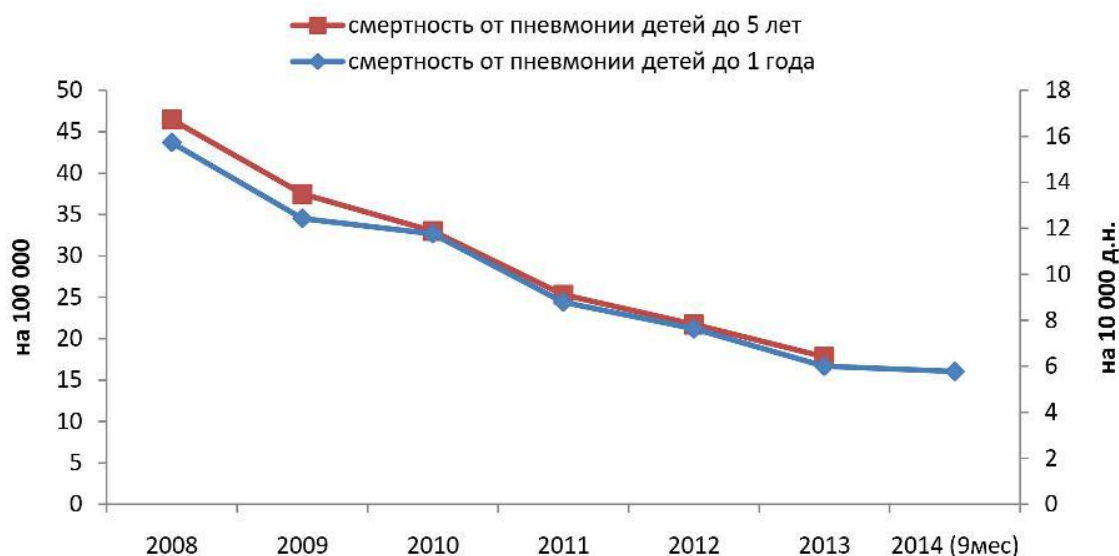


Рисунок 11 - Динамика показателя смертности от пневмонии детей до 1 года и 5 лет в РК, 2008-2013 гг. (на 100 000 нас.).

Отмечается схожие тенденции в динамике показателя смертности от пневмонии в обеих группах наблюдения на страновом уровне - устойчивое снижение показателя смертности в обеих возрастных группах детей с 2008 по 2013 гг. в 2,6 раза (2008-2013 гг.).

Анализ территориального распределения смертности от пневмонии детей до 1 года в РК выявил области с превышением среднереспубликанского уровня в начале периода наблюдения (ЮКО, г.Астана, Акмолинская, ВКО) и ниже –

все остальные области. Крайне низкий показатель смертности отмечен в г.Алматы (1,78 на 10 000 родившихся живыми). В течение всего периода отмечалось снижение смертности, на фоне общего снижения отмечено превышение ее уровня в 2014 году в Костанайской, Алматинской, ВКО, г.Астане, Карагандинской, Кызылординской, Мангистауской областях (таблица 21).

Таблица 21 - Динамика показателя смертности от пневмонии детей до 1 года в РК, 2008-2013, гг.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	2	3	4	5	6	7
Акмолинская	22,58	25,12	11,85	6,32	6,75	6,19
Актюбинская	8,26	9,7	8,86	5,07	6,6	5,35
Алматинская	9,94	14,09	13,49	10,25	7,93	6,64
Атырауская	8,24	11,32	10,14	7,21	3,21	3,76
З-Казахстанская	15,67	23,82	25,15	21,84	12,95	5,52
Жамбылская	14,03	9,25	10,52	9,74	5,96	3,12
Карагандинская	11,99	11,21	5,97	6,21	4,9	4,46
Костанайская	12,97	12,73	8,59	7,05	11,47	6,9
Кызылординская	8,75	13,67	16,58	8,45	6,93	4,55
Мангистауская	0,76	9,88	7,47	7,54	6,51	4,41
Ю-Казахстанская	31,82	14,17	16,19	8,95	10,12	7,12
Павлодарская	6,28	2,38	0,81	5,45	1,55	1,53
С-Казахстанская	8,91	4,49	5,71	2,3	1,15	5,83
В-Казахстанская	20,03	15,05	13,59	14,84	11,2	6,98
г.Астана	28,92	15,85	12,93	12,33	11,95	12,07
г.Алматы	1,78	3,85	3,88	3,55	3,37	6,25
РК	15,73	12,43	11,76	8,79	7,63	6

	выше среднереспубликанского показателя
	ниже среднереспубликанского показателя

Анализ показателя смертности от пневмонии детей до 1 года по приросту показателя выявил его устойчивое снижение, на 25,24% в периоде 2008-2010 гг., на 48,98% в периоде 2010-2013 гг., на 61,90% в целом в периоде 2008-2013 гг.

Анализ смертности от пневмонии возрастной группы детей до 1 года по территории Казахстана проведен в 3 группах областей: области, проводящие вакцинацию с конца 2010 -2011 гг. и полным охватом 3-х разовой плановой вакцинацией против пневмококковой инфекции (1 группа), области с введением в 2012 гг. и неполным охватом (2 группа) и области, не внедрившие вакцинацию до 2013 г. (3 группа).

В 1 группу вошли ВКО и Мангистауская области, внедрившие вакцинацию с конца 2010-2011 гг.), во 2 группу – Жамбылская, Карагандинская, Кызылординская, С-Казахстанская и Ю-Казахстанская (с 2012 г.); Акмолинская, Атырауская, Костанайская (с 2013 г.); и в 3 группу - г.Астана, Павлодарская и Актюбинская области, начавшие вакцинацию в 2014 г.; Алматинская и З-Казахстанская области и г.Алматы, не проводящие вакцинацию (таблица 22).

Сравнительный анализ показателя смертности от пневмонии детей до 1 года в зависимости от начала проведения плановой вакцинации определил значительное снижение его уровня в ВКО и Мангистауской областях, внедривших в 2011 г. (32,15%, 44,80% и 65,20%, 2008-2010, 2010-2013 и 2008-2013 гг., соответственно), в областях, внедривших в 2012 г.- снижение на 14,16%, 37,94% и 60,15%; в областях, внедривших в 2013 г. – снижение на 19,41%, 43,45% и 45,17%; в областях без вакцинации - рост показателя на 13,18%, снижение на 4,19% и 2,66%, соответственно.

Таблица 22 - Динамика показателя смертности от пневмонии детей до 1 года в группах наблюдения в РК, 2008-2013 гг.

Группа наблюдения	Области	Смертность 2008-2010	Средняя (М)	100-п	Смертность 2010-2013	Средняя (М)	100-п	Смертность 2008-2013	Средняя (М)	100-п
1 группа 2011	В-Казахстанская	67,85	67,85	32,15	51,36	55,20	44,80	34,85	34,80	65,2
	Мангистауская	0*			59,04			0*		
2 группа 2012	Жамбылская	74,98	85,84	14,16	29,66	62,06	37,94	22,24	39,85	60,15
	Карагандинская	49,79			74,71			37,20		
	Кызылординская	189,49			27,44			52,00		
	С-Казахстанская	64,09			102,10			65,43		
	Ю-Казахстанская	50,88			43,98			22,38		
3 группа 2013	Акмолинская	52,48	80,59	19,41	52,24	56,55	43,45	27,41	54,83	45,17
	Атырауская	123,06			37,08			45,63		
	Костанайская	66,23			80,33			53,20		
4 группа 2014	г.Астана	44,71	113,18	+13,18	93,35	95,81	4,19	41,74	97,34	2,66
	Павлодарская	12,90			188,89			24,36		
	Актюбинская	107,26			60,38			64,77		
Нет вакцинации	Алматинская	135,71			49,22			66,80		
	З-Казахстанская	160,50			21,95			35,23		
	г.Алматы	217,98			161,08			351,12		
	РК	74,76	74,76	25,24	51,02	51,02	48,98	38,14	38,10	61,9

Анализ динамики показателя смертности от пневмонии детей до 5 лет в РК выявил те же тенденции, что и в младшей возрастной группе – ежегодное снижение показателя по темпам роста/снижения и прироста. Выявлены два периода наблюдения, когда отмечается снижение показателя смертности на 28,97% в период 2008-2010 гг., 46,07% (2010-2013 гг.) и в целом на 61,69%, в 2,5 раза в изучаемый период наблюдения 2008-2013 гг. (таблица 23).

Анализ динамики показателя смертности от пневмонии детей до 5 лет в РК в зависимости от начала плановой вакцинации против пневмококковой инфекции определил снижение его уровня в 1 группе на 32,15%, на 28,19% и 69,33% в сроки 2008-2010, 2010-2013 и в целом 2008-2013 гг., во второй группе – на 44,04%, 37,21% и 65,93%, соответственно; в третьей группе – на 36,77%, 36,71% и 62,45%, соответственно. В четвертой группе, не внедривших плановую вакцинацию до 2013 г. отмечен рост показателя на 7,93%, снижение на 23,11% и 19,38%.

Таблица 23 - Динамика показателя смертности от пневмонии детей до 5 лет в РК, 2008-2013 гг.

Группа наблюдения	Области	Смертность до 5 лет					
		2008	2009	2010	2011	2012	2013
1 группа 2011	В-Казахстанская	57,26	43,32	35,05	40,36	28,22	17,56
	Мангистауская	9,19	28,42	21,73	21,67	24,29	20,32
2 группа 2012	Жамбылская	39,37	34,46	31,72	26,46	15,34	7,18
	Карагандинская	31,7	30,72	15,77	19,74	15,67	14,49
	Кызылординская	91,83	45,3	44,71	28,17	27,32	19,9
	С-Казахстанская	29,65	12,37	16,94	16,66	7,03	18,7
3 группа 2013	Ю-Казахстанская	91,83	45,3	44,71	28,17	27,32	19,9
	Акмолинская	62,6	67,24	30,19	14,74	15,99	20,56
	Атырауская	29,55	33,34	25,93	19,67	14,28	10,89
4 группа 2014	Костанайская	40,49	34,31	21,8	21,27	33,6	17,39
	г.Астана	93,37	50,02	33,87	36,38	37,55	30,83
	Павлодарская	17,06	9,22	5,29	18,61	4,9	4,81
Нет вакцинации	Актюбинская	24,4	28,69	24,37	14,11	19,5	16,4
	Алматинская	29,42	40,98	44,3	28,91	20,72	21,85
	З-Казахстанская	43,56	64,89	66,96	52,8	34,92	16,88
	г.Алматы	7,12	14,38	12,54	11,03	10,54	17,25
	РК	46,46	37,48	33	25,32	21,72	17,8

Анализ территориального распределения показателя смертности от пневмонии детей до 5 лет выявил в 2008 г. территории с превышением ее уровня в 2 и 1,5 раза (г.Астана, Кызылординская, Акмолинская области, ЮКО). В течение периода наблюдения на фоне общего снижения показателя смертности отмечается ее превышение в Акмолинской, Алматинской, Кызылординской, Мангистауской областях, ЮКО, г.Астане (таблица 24).

Таблица 24 - Динамика показателя смертности от пневмонии детей до 5 лет в РК, 2008-2013, гг.

на 100 000	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Акмолинская	62,6	67,24	30,19	14,74	15,99	20,56
Актюбинская	24,4	28,69	24,37	14,11	19,5	16,4
Алматинская	29,42	40,98	44,3	28,91	20,72	21,85
Атырауская	29,55	33,34	25,93	19,67	14,28	10,89
З-Казахстанская	43,56	64,89	66,96	52,8	34,92	16,88
Жамбылская	39,37	34,46	31,72	26,46	15,34	7,18
Карагандинская	31,7	30,72	15,77	19,74	15,67	14,49
Костанайская	40,49	34,31	21,8	21,27	33,6	17,39
Кызылординская	91,83	45,3	44,71	28,17	27,32	19,9
Мангистауская	9,19	28,42	21,73	21,67	24,29	20,32
Ю-Казахстанская	91,83	45,3	44,71	28,17	27,32	19,9
Павлодарская	17,06	9,22	5,29	18,61	4,9	4,81
С-Казахстанская	29,65	12,37	16,94	16,66	7,03	18,7
В-Казахстанская	57,26	43,32	35,05	40,36	28,22	17,56
г.Астана	93,37	50,02	33,87	36,38	37,55	30,83
г.Алматы	7,12	14,38	12,54	11,03	10,54	17,25
РК	46,46	37,48	33	25,32	21,72	17,8
	выше среднереспубликанского показателя					
	ниже среднереспубликанского показателя					

В динамике снижения уровня показателя смертности от пневмонии детей до 5 лет отмечен период с 2011 по 2013 гг., когда отмечены значительные темпы снижения показателя – 50,9% у детей до 1 года, и 46,1% у детей до 5 лет, что связано с началом проведения вакцинации против пневмококковой инфекции в Казахстане.

Таблица 25 - Динамика смертности от пневмонии детей до 5 лет в РК, 2008-2013

Группы наблюдения	Области	Смертность 2008-2010	Средняя (М)	100-п	Смертность 2010-2013	Средняя (М)	100-п	Смертность 2008-2013	Средняя (М)	100-п
1 группа 2011	В-Казахстанская	61,2	61,2	32,15	50,10	71,81	28,19	30,67	30,67	69,33
	Мангистауская	0*			93,51			0		
2 группа 2012	Жамбылская	80,6	56,96	44,04	22,64	62,79	37,21	18,24	34,07	65,93
	Карагандинская	49,7			91,88			45,71		
	Кызылординская	48,7			44,51			21,67		
	С-Казахстанская	57,1			110,39			63,07		
	Ю-Казахстанская	48,7			44,51			21,67		
3 группа 2013	Акмолинская	48,2	63,23	36,77	68,10	63,29	36,71	32,84	37,55	62,45
	Атырауская	87,7			42,00			36,85		
	Костанайская	53,8			79,77			42,95		
4 группа 2014	г.Астана	36,3	107,93	+7,93	91,02	76,89	23,11	33,02	80,62	19,38
	Павлодарская	31,0			90,93			28,19		
	Актюбинская	99,9			67,30			67,21		
Нет вакцинации	Алматинская	150,6			49,32			74,27		
	З-Казахстанская	153,7			25,21			38,75	38,75	
	г.Алматы	176,1			137,56			242,3		
	РК		71,09	28,97	53,94	53,93	46,07	38,31	38,31	61,69

Таким образом, анализ уровня, динамики и территориального распределения показателя смертности от пневмонии среди детей до 1 года и 5 лет в РК выявил снижение показателя в обеих возрастных группах в 2,6 раза в сравнении 2008-2013 гг. Наибольший уровень показателя смертности от пневмонии детей до 1 года отмечен в Акмолинской, ЮКО, ВКО и г.Астане, у детей до 5 лет – в г.Астана, Кызылординская, ЮКО, Акмолинская область и ВКО.

Анализ динамики показателя смертности от пневмонии детей в двух возрастных группах (до 1 года и до 5 лет) выявил ежегодное снижение уровня показателя в наблюдаемый период наблюдения. Сравнительный анализ по периодам наблюдения показал устойчивое снижение показателя смертности от пневмонии у детей до 1 года в РК на 25,24%, на 48,98% в период 2010-2013 гг. и 61,86% в целом в периоде 2008-2013 гг.

Значительные изменения определены в 1 группе (ВКО и Мангистауская область), где отмечается снижение показателя смертности на 32,15%, 44,80% и 65,20%, соответственно), в областях, внедривших в 2012 г. – снижение на 14,16%, 37,94% и 60,15%; в областях, внедривших в 2013 г. – снижение на 19,41%, 43,45% и 45,17%; в областях без вакцинации – рост показателя на 13,18%, снижение на 4,19% и 2,66%, соответственно.

Анализ динамики смертности от пневмонии по приросту показателя у детей до 5 лет (таблица 25) выявил в первой группе (2 области, 12,5%) снижение показателя на 32,15% в период 2008-2010 гг., на 28,19% в период 2010-2013 гг. и в целом на 69,33% в период 2008-2013 гг.

Внедрение плановой вакцинации против пневмококковой инфекции с 2011 г. у детей до 1 года привело к развитию коллективного иммунитета среди детей до 5 лет, что способствовало более значительному снижению уровня смертности в РК.

Таким образом, анализ эпидемиологических показателей за период 2008-2013 гг. позволил выделить два периода эпидемического процесса заболевания пневмонией детей младшего возраста, наиболее подверженных пневмококковой инфекции (до 1 года и до 5 лет) в зависимости от факторов биосоциальной среды и мероприятий системы здравоохранения: период с 2008-2010 гг. с повышением уровня заболеваемости на 18,12% (дети до 1 года) и на 32,46% (дети до 5 лет) в период 2010-2013 гг.; и снижение на 17,45% и на 24,50% и 2010 -2013 гг., соответственно. Эти изменения связаны с превентивными мерами системы здравоохранения, включая внедрение плановой вакцинации против пневмококковой инфекции.

Анализ данных по вакцинации в ВКО показал, что за годы вакцинации растет накопленный активный иммунитет (рисунок 12), и имеется достоверная тенденция к снижению заболеваемости детей пневмонией (рисунок 13). Величина достоверности аппроксимации $R^2 = 0,2007$.

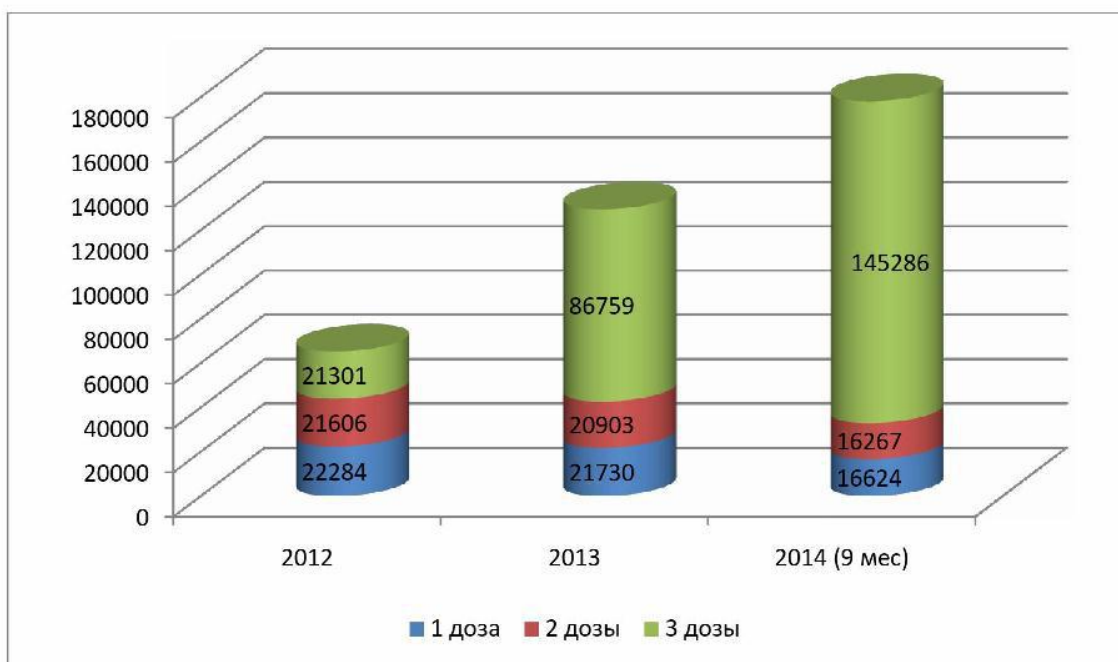


Рисунок 12 – Уровень охвата 3 дозами вакцинации и накопленный иммунитет у детей в ВКО.

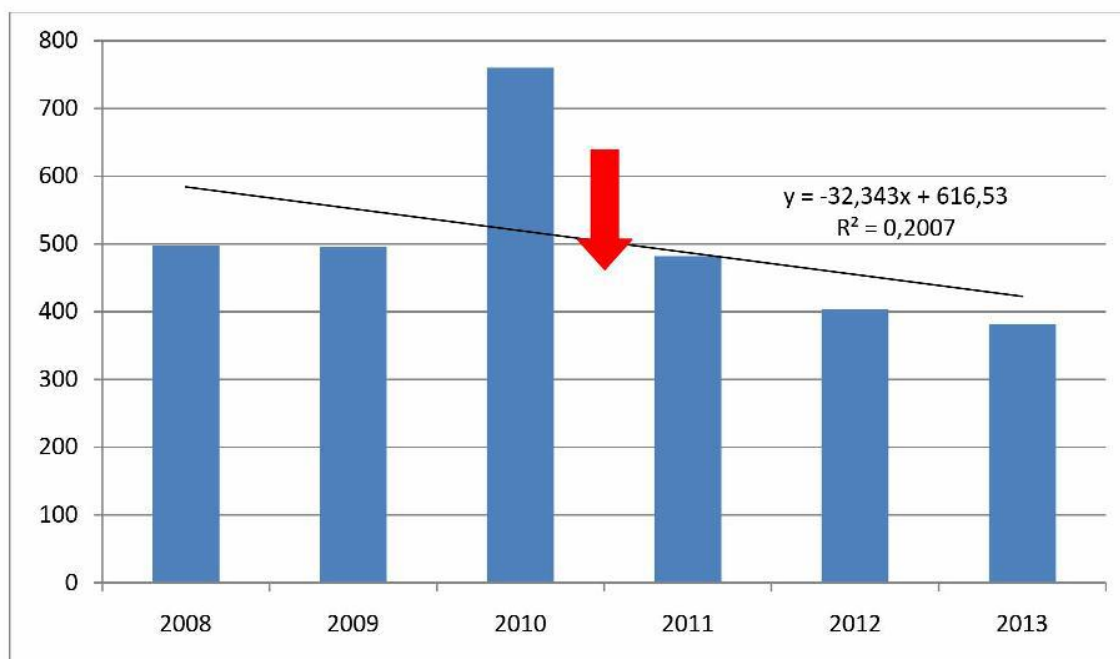


Рисунок 13 – Динамика заболеваемости детей пневмонией в ВКО.

5 АНАЛИЗ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПНЕВМОНИЯМИ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 5 ЛЕТ В ВКО И МАНГИСТАУСКОЙ ОБЛАСТЯХ

5.1 Результаты ретроспективного анализа, проведенного в ВКО и Мангистауской областях

Для определения эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции в ВКО и Мангистауской области была проведена выкопировка данных из историй болезней детей, госпитализированных в ГКП на ПХВ «Областную детскую больницу», ГКП на ПХВ «Областную инфекционную больницу» Мангистауской области, Учреждение «Частная Многопрофильная Клиника «Венера». Истории были включены в исследование согласно следующим критериям включения: возраст детей до 5 лет, житель ВКО и Мангистауской области, клинический диагноз пневмония. В период с 2009 по 2012 годы в Мангистауской области сплошным методом были отобраны 1383 истории болезней, в ВКО – 1362. Основной подъем госпитализаций приходился на осенне-зимний период. В 2012 году в ВКО был зарегистрирован небывалый подъем госпитализаций (рисунок 14).



Рисунок 14 – Динамика зарегистрированных случаев пневмонии в ВКО и Мангистауской области, 2009-2012 гг.

Для ВКО, как и для Мангистауской области было показано преимущество отрицательного биномиального регрессионного анализа над регрессионным анализом Пуассона, как на основании графической информации (рисунки 15-16), так и на основании информационных критериев Акайке (AIC) и Байеса (BIC) (таблицы 27-28).

Таблица 25 - Результаты соответствия имеющимся данным модели Пуассона и отрицательной биномиальной регрессионной модели для Мангистауской области

Модель	Информационный критерий Акайке	Информационный критерий Байеса	p
Отрицательная биномиальная	3883,62	3894,19	<0,001
Модель Пуассона	3952,25	3957,54	

Таблица 27 - Результаты соответствия имеющимся данным модели Пуассона и отрицательной биномиальной регрессионной модели для ВКО

Модель	Информационный критерий Акайке	Информационный критерий Байеса	p
Отрицательная биномиальная	3897,741	3908,31	<0,001
Модель Пуассона	4087,472	4092,76	

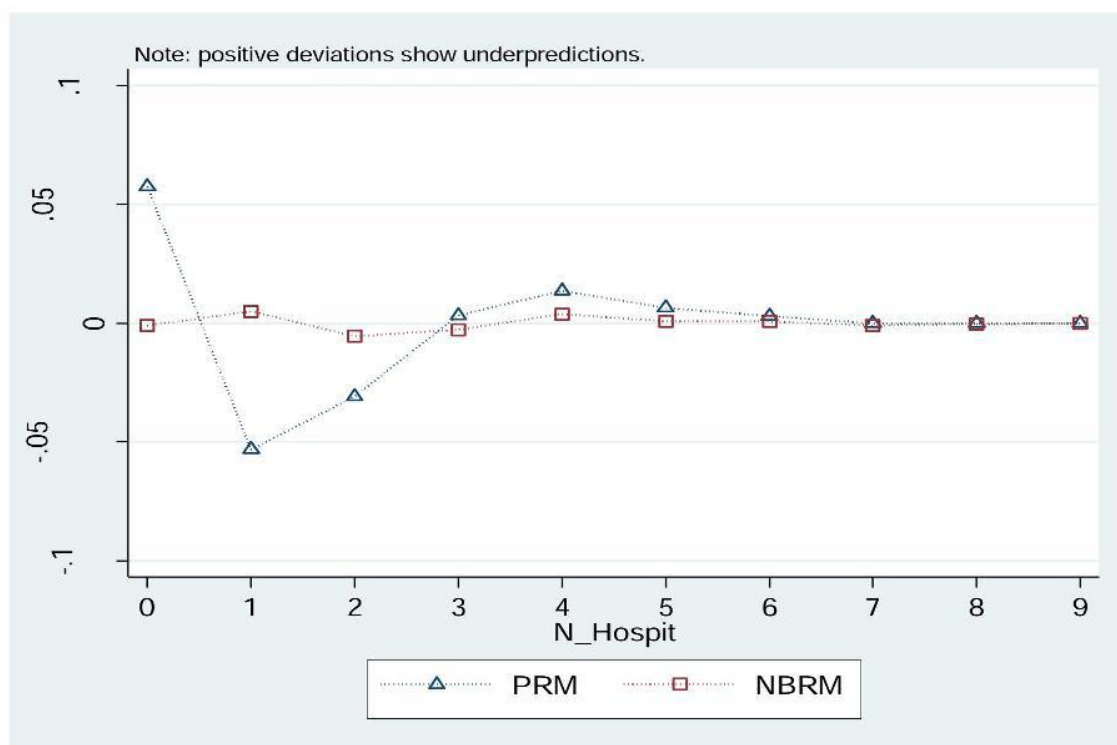


Рисунок 15 - Сравнение соответствия имеющимся данным модели Пуассона (PRM) и отрицательной биномиальной регрессионной модели (NBRM) для Мангистауской области.

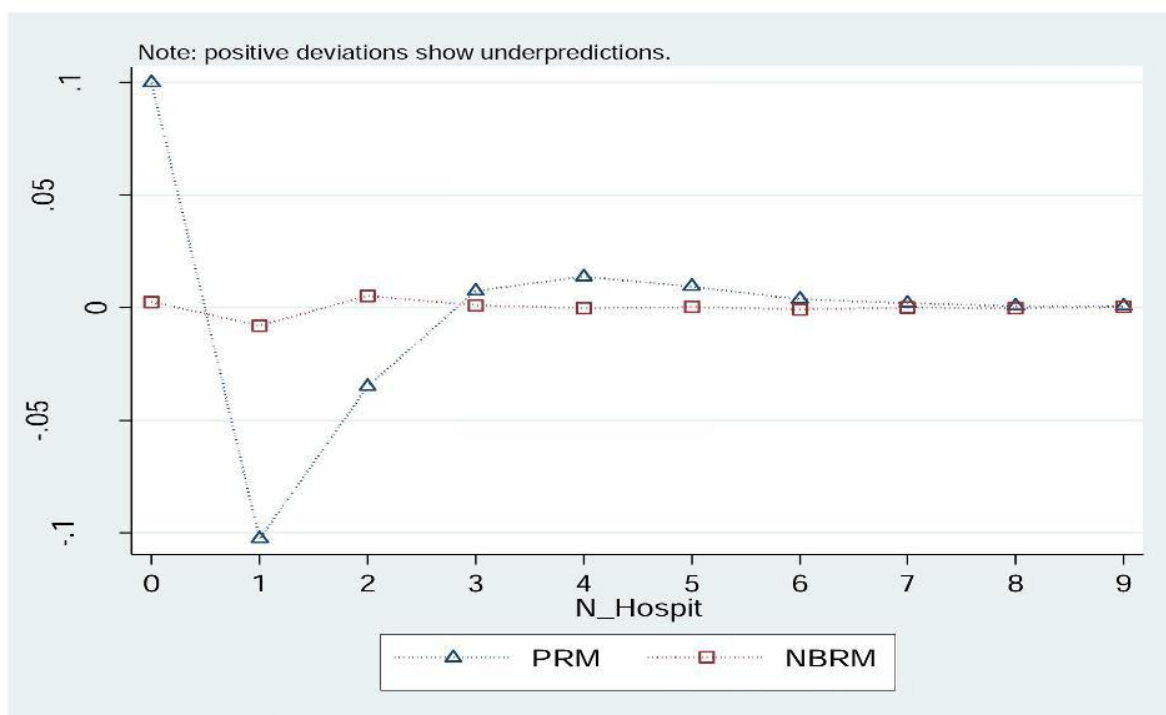


Рисунок 16 - Сравнение соответствия имеющимся данным модели Пуассона (PRM) и отрицательной биномиальной регрессионной модели (NBRM) для ВКО

С помощью критерия Vuong было показано преимущество модели Пуассона с коррекцией на избыток нулевых значений над стандартной регрессионной моделью Пуассона ($z=32,5$, $p<0,001$). Конвергенции отрицательных биномиальных регрессионных моделей достигнуто не было, поэтому результаты будут представлены только для модели Пуассона с коррекцией на избыток нулевых значений и для отрицательной биномиальной модели. Для обеих моделей проводили робастную оценку стандартных ошибок коэффициентов для контроля над избыточной дисперсией.

Коррекцию на вариабельность количества госпитализаций между месяцами и днями недели проводили с использованием дихотомических переменных (dummy variables) для каждого месяца и дня недели.

В 2010 г. В ВКО было зафиксировано на 30,7% (95% ДИ: 8,1-53,2) больше госпитализаций, чем в 2009. В 2011 и 2012 гг. было на 20,1% (95 % ДИ: 1,0-43,1) и 41,8% (95% ДИ: 19,6-64,0) больше случаев, чем в 2009 г. Однако, различий между количеством госпитализаций в 2010 г. и в последующие годы обнаружено не было, что может говорить либо об аномально низком количестве госпитализаций в 2009 г., либо о низкой заболеваемости в 2009 г.

Интересно отметить, что количество госпитализаций в субботу и воскресенье было 59,9% и 74,6% ниже, чем в понедельник, соответственно, в то время как в рабочие дни различий в количестве госпитализаций выявлено не было. Увеличение количества госпитализаций наблюдалось в апреле 32,6 (95% ДИ 4,0-61,1) и мае 46% (95% ДИ 18,6-73,1) и октябре-ноябре по сравнению с

январем. В июле количестве госпитализаций было минимальным. Коэффициенты показаны в таблице 28.

Таблица 28 - Результаты применения многомерной отрицательной биномиальной регрессии для ВКО

Фактор*	β	Станд. ошибка	z	p	95% Доверительный интервал	
					Нижняя граница	Нижняя граница
Год_2010	1.306944	.1150723	11.36	0.000	1.081407	1.532482
Год_2011	1.201742	.1169924	10.27	0.000	.9724416	1.431043
Год_2012	1.418452	.1132466	12.53	0.000	1.196493	1.640411
Вторник	.0719052	.1030841	0.70	0.485	-.1301359	.2739463
Среда	.0857265	.1119186	0.77	0.444	-.1336299	.3050828
Четверг	.0696969	.105312	0.66	0.508	-.1367108	.2761046
Пятница	.1282324	.1050452	1.22	0.222	-.0776523	.3341171
Суббота	-.5987563	.1277193	-4.69	0.000	-.8490816	-.348431
Воскресенье	-.7460598	.1296377	-5.75	0.000	-1.000145	-.4919745
Февраль	.0722333	.1567204	0.46	0.645	-.2349331	.3793997
Март	.1767615	.1453823	1.22	0.224	-.1081826	.4617055
Апрель	.3261254	.1455419	2.24	0.025	.0408685	.6113823
Май	.4587928	.1388666	3.30	0.001	.1866194	.7309663
Июнь	-.2099484	.1783086	-1.18	0.239	-.5594269	.1395302
Июль	-.4072811	.1566495	-2.60	0.009	-.7143084	-.1002538
Август	-.0794361	.1501147	-0.53	0.597	-.3736555	.2147833
Сентябрь	.0562395	.1438256	0.39	0.696	-.2256535	.3381325
Октябрь	.6613437	.1367202	4.84	0.000	.3933771	.9293103
Ноябрь	.5204238	.1372865	3.79	0.000	.2513473	.7895004
Декабрь	.1019739	.149545	0.68	0.495	-.191129	.3950767

Примечание. * – референтные категории: 2009 год для переменной «год», январь для переменной «месяц» и понедельник для переменной «день недели».

Результаты применения регрессионного анализа Пуассона с коррекцией на избыток нулевых значений не противоречат таковым, полученным с использованием предыдущей модели, однако коэффициенты показывают, что количество госпитализаций в 2010, 2011 и 2012 гг. превышало таковые в 2009 г. на 37,8%, 41,0% и 56,7%, соответственно. Результаты приводят к аналогичным выводам (таблица 29).

Таблица 29 - Результаты применения регрессионного анализа Пуассона с коррекцией на избыток нулевых значений (ВКО)

Фактор	β	Станд. ошибка	z	p	95% Доверительный интервал	
					Нижняя граница	Нижняя граница
Год 2010	.3781282	.0626788	6.03	0.000	.2552801	.5009763
Год 2011	.4102984	.0639382	6.42	0.000	.2849817	.535615
Год 2012	.5672773	.0619301	9.16	0.000	.4458964	.6886582
Вторник	.0544774	.0690801	0.79	0.430	-.0809172	.189872
Среда	.1300434	.0811738	1.60	0.109	-.0290543	.2891411
Четверг	.090832	.069769	1.30	0.193	-.0459127	.2275767
Пятница	.1141375	.0698245	1.63	0.102	-.022716	.2509911
Суббота	-.1887386	.0785861	-2.40	0.016	-.3427646	-.0347127
Воскресенье	-.2909948	.0737851	-3.94	0.000	-.435611	-.1463787
Февраль	.1657688	.1017395	1.63	0.103	-.0336369	.3651746
Март	.0790824	.0973334	0.81	0.417	-.1116875	.2698523
Апрель	.2296646	.1052482	2.18	0.029	.0233819	.4359473
Май	.2874278	.0988392	2.91	0.004	.0937066	.481149
Июнь	.225544	.1006601	2.24	0.025	.0282537	.4228342
Июль	-.2264842	.0885239	-2.56	0.011	-.3999878	-.0529807
Август	-.053305	.0927351	-0.57	0.565	-.2350624	.1284524
Сентябрь	.0412872	.087549	0.47	0.637	-.1303057	.21288
Октябрь	.4559776	.0943342	4.83	0.000	.271086	.6408692
Ноябрь	.2906061	.0915264	3.18	0.001	.1112177	.4699946
Декабрь	.0310428	.0846619	0.37	0.714	-.1348914	.1969771

Для Мангистауской области, как и для ВКО, с помощью критерия Vuong было показано преимущество модели Пуассона с коррекцией на избыток нулевых значений над стандартной регрессионной моделью Пуассона ($z=34,2$, $p<0,001$), поэтому будут представлены результаты применения отрицательной биномиальной регрессионной модели и модели Пуассона с коррекцией на избыток нулевых значений.

Различий между количеством госпитализаций между 2009 и 2010гг. обнаружено не было, однако как в 201г., так и в 2012г. было зафиксировано статистически значимо меньшее количество госпитализаций по сравнению с 2009г. (на 22,3% и 33,1% соответственно). Также было выявлено значимо меньшее число госпитализаций в субботу (на 71,5%) и воскресенье (на 73,8%) по сравнению с рабочими днями (понедельник был взят за референтную категорию). С марта по ноябрь было значимо меньше госпитализаций, чем в январе. Результаты применения отрицательной биномиальной регрессионной модели представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Скорректированные различия в количестве случаев госпитализации детей с пневмонией в Мангистауской области по сравнению с референтными категориями

Фактор	β	Станд. ошибка	z	p	95% Доверительный интервал	
					Нижняя граница	Нижняя граница
Год_2010	.0400386	.0781526	0.51	0.608	-.1131377	.193215
Год_2011	-.2233692	.0818133	-2.73	0.006	-.3837203	-.0630181
Год_2012	-.3314842	.0838204	-3.95	0.000	-.4957692	-.1671991
Вторник	-.0504003	.0934969	-0.54	0.590	-.2336509	.1328503
Среда	-.1853774	.0998328	-1.86	0.063	-.381046	.0102912
Четверг	-.1150166	.0976412	-1.18	0.239	-.3063898	.0763565
Пятница	-.120728	.1015298	-1.19	0.234	-.3197228	.0782668
Суббота	-.7158423	.1145108	-6.25	0.000	-.9402793	-.4914053
Воскресенье	-.7383042	.1146722	-6.44	0.000	-.9630576	-.5135508
Февраль	-.2388398	.1257	-1.90	0.057	-.4852072	.0075276
Март	-.5591865	.1267817	-4.41	0.000	-.8076741	-.310699
Апрель	-.4244049	.1196721	-3.55	0.000	-.6589579	-.189852
Май	-.3737567	.1184489	-3.16	0.002	-.6059122	-.1416011
Июнь	-.9061312	.1279574	-7.08	0.000	-1.156923	-.6553392
Июль	-1.048774	.1377585	-7.61	0.000	-1.318776	-.7787722
Август	-1.086858	.155577	-6.99	0.000	-1.391784	-.7819331
Сентябрь	-1.131868	.1596456	-7.09	0.000	-1.444767	-.8189681
Октябрь	-.7717939	.1360581	-5.67	0.000	-1.038463	-.505125
Ноябрь	-.3359487	.114206	-2.94	0.003	-.5597884	-.1121091
Декабрь	-.0619037	.1146288	-0.54	0.589	-.2865721	.1627646

Результаты регрессии Пуассона с коррекцией на избыток нулевых значений демонстрируют похожие результаты.

Однако, несмотря на то, что коэффициенты отличаются от предыдущей модели, результаты убедительно говорят об одном и том же: значимое снижение в 2011 и 2012 гг. по сравнению с 2009г., меньшее количество госпитализаций в выходные дни и меньшее количество госпитализаций в весенний, летний и осенний периоды в сравнении с зимними месяцами (таблица 31).

Таблица 31 - Результаты применения регрессионного анализа Пуассона с коррекцией на избыток нулевых значений (Мангистауская область)

Фактор	β	Станд. ошибка	z	p	95% ДИ	
					Нижняя граница	Нижняя граница
Год 2010	-.0945899	.0668213	-1.42	0.157	-.2255572	.0363774
Год 2011	-.1113492	.0691782	-1.61	0.107	-.246936	.0242376
Год 2012	-.0930664	.0686043	-1.36	0.175	-.2275283	.0413956
Вторник	.0016641	.0709156	0.02	0.981	-.137328	.1406562
Среда	-.2954675	.0672829	-4.39	0.000	-.4273396	-.1635954
Четверг	-.3485235	.0700294	-4.98	0.000	-.4857786	-.2112685
Пятница	.033402	.0529163	0.63	0.528	-.0703119	.137116
Суббота	-.121487	.0568396	-2.14	0.033	-.2328905	-.0100835
Воскресенье	-.1550502	.0545727	-2.84	0.004	-.2620106	-.0480897
Февраль	-.0414838	.0863115	-0.48	0.631	-.2106512	.1276836
Март	-.2732562	.0862406	-3.17	0.002	-.4422846	-.1042278
Апрель	-.2243811	.0844943	-2.66	0.008	-.3899869	-.0587754
Май	-.1543756	.083411	-1.85	0.064	-.3178581	.0091069
Июнь	-.4966744	.0795774	-6.24	0.000	-.6526433	-.3407056
Июль	-.5018049	.0785487	-6.39	0.000	-.6557575	-.3478524
Август	-.4240412	.0949479	-4.47	0.000	-.6101357	-.2379467
Сентябрь	-.4269238	.0972095	-4.39	0.000	-.6174509	-.2363966
Октябрь	-.3455287	.0920869	-3.75	0.000	-.5260157	-.1650417
Ноябрь	-.2519374	.0866398	-2.91	0.004	-.4217484	-.0821264
Декабрь	-.00815	.08639	-0.09	0.925	-.1774714	.1611714

Для оценки длительности нахождения в стационаре до и после введения вакцинации в Мангистауской области в качестве описательной статистики применяли медианы и квартили, так как распределение длительности госпитализации значительно отличалось от Гауссового (определено по критерию Колмогорова-Смирнова, $p < 0,001$ для обеих групп). Сравнение сроков стационарного лечения до и после введения вакцинации применяли непарный критерий Стьюдента, несмотря на правостороннюю асимметрию распределения, так как размер выборки достаточно большой, что позволяет воспользоваться следствием из центральной предельной теоремы о нормальности распределения средних величин при наличии достаточно больших выборок.

Срок госпитализации до и после введения программы вакцинирования составил $Me=7,0$ ($Q1=6,0$; $Q3=9,0$) и $Me=8,0$ ($Q1=6,0$; $Q3=9,0$) дней, соответственно. Статистически значимых результатов в длительности госпитализации между периодами выявлено не было ($t_{1383}=-1,822$, $p=0.069$). Общее количество койко-дней в Мангистауской области варьировал от 1 до 30 дней.

После проведения бивариантного анализа проводили коррекцию на потенциальные конфаундеры (пол, возраст, место жительства, грудное вскармливание, преждевременные роды). Независимый эффект периода (до и после введения вакцинации) оценивали с помощью многомерного линейного регрессионного анализа, в котором пол, грудное вскармливание, преждевременные роды вводились как независимые дихотомические переменные, а место жительства как переменная номинальная, которая, в свою очередь, была введена в модель в виде вспомогательных дихотомических переменных (*dummy variables*). Возраст ребенка был дихотомизирован на 2 группы – 0-2 года и 3-5 лет. Модель объясняет всего 3,4% всей вариабельности сроков госпитализации (таблица 32), но является статистически значимой (таблица 33). Значимых различий в сроке госпитализации до и после введения вакцинации не выявлено.

Дети из сельских районов в среднем находились в стационаре на 0,7 дня больше. Дети в возрасте от 0 до 2 лет также находились в стационаре дольше, чем дети в возрасте 3-5 лет (в среднем на 0,8 дня). Дети, находившиеся на грудном вскармливании, в среднем находились в стационаре на 1,8 дня меньше, чем дети, находящиеся на искусственном вскармливании. Различий в сроках госпитализации по полу ребенка и гестационному возрасту при рождении выявлено не было. Все коэффициенты регрессии с 95% доверительными интервалами представлены в таблице 34.

Таблица 32 - Многомерный линейный регрессионный анализ (Мангистауская область)

Итоговая модель					
Модель	R	R ²	Скорректированный R ²	Станд. ошибка	Дурбин-Ватсон
1	,185 ^a	,034	,030	3,29028	1,767
a. Показатели: (Константа), грудное вскармливание, пол, сельская местность, возраст 0-2 года, вакцинация, гестационный срок					
b. Зависимая переменная: койко-дни					

Таблица 33 – Однофакторный дисперсионный анализ

ANOVA						
Модель	R ²	df	Среднее квадратическое	F	p	
1	Регрессия	523,466	6	87,244	8,059	,000 ^b
	Остаток	14777,446	1365	10,826		
	Всего	15300,912	1371			
a. Зависимая переменная: койко-дни						
b. Показатели: (Константа), грудное вскармливание, пол, сельская местность, возраст 0-2 года, вакцинация, гестационный срок						

Таблица 34 – Коэффициенты регрессии (Мангистауская область)

Коэффициенты						
Модель	Нестандартизированные коэффициенты		p	95% Доверительный интервал		
	B	Станд. ошибка		Нижняя граница	Верхняя граница	
1	(Константа)	8,421	,659	,000	7,127	9,715
	Вакцинация	,286	,181	,114	-,069	,642
	Сельская местность	,705	,181	,000	,351	1,060
	Возраст 0-2	,838	,262	,001	,323	1,352
	Пол	,202	,183	,270	-,157	,560
	Гестационный срок	-,246	,251	,327	-,739	,247
	Грудное вскармливание	-1,769	,561	,002	-2,869	-,668

а. Зависимая переменная: койко-дни

Для оценки длительности нахождения в стационаре до и после введения вакцинации в ВКО так же в качестве описательной статистики применяли медианы и квартили и непарный критерий Стьюдента.

Срок госпитализации до и после введения программы вакцинирования составил $Me=11,0$ ($Q1=10,0$; $Q3=12,3$) и $Me=12,0$ ($Q1=10,0$; $Q3=12,0$) дней, соответственно. Были выявлены статистически значимые различия – срок госпитализации после введения вакцинации стал выше ($t_{788}=-2,202$, $p=0.028$). Оценка производилась с помощью непарного критерия Стьюдента с поправкой на несоблюдение условия равенства дисперсий (проверено по критерию Левене).

После проведения бивариантного анализа проводили коррекцию на потенциальные конфаундеры (пол, возраст, место жительства, грудное вскармливание, преждевременные роды). Независимый эффект периода (до и после введения вакцинации) оценивали с помощью многомерного линейного регрессионного анализа, в котором пол, грудное вскармливание, преждевременные роды вводились как независимые дихотомические переменные, а место жительства как переменная номинальная, которая, в свою очередь, была введена в модель в виде вспомогательных дихотомических переменных (dummy variables). Возраст ребенка был дихотомизирован на 2 группы – 0-2 года и 3-5 лет.

Модель объясняет всего 1,2% всей вариабельности сроков госпитализации (таблица 35), но является статистически значимой (таблица 36). В результате многофакторного анализа срок госпитализации в период вакцинации стал в среднем на 0,34 дня короче.

Таблица 35 - Многомерный линейный регрессионный анализ (ВКО)

Итоговая модель				
Модель	R	R ²	Скорректированный R ²	Станд. ошибка
1	,111 ^a	,012	,008	2,59057
а. Показатели: (Константа), грудное вскармливание, пол, сельская местность, возраст 0-2 года, вакцинация, гестационный срок				
б. Зависимая переменная: койко-дни				

Таблица 36 - Однофакторный дисперсионный анализ

ANOVA						
Модель	R ²	df	Среднее квадратическое	F	p	
1	Регрессия	112,579	6	18,763	2,796	,010^b
	Остаток	9033,071	1346	6,711		
	Всего	9145,650	1352			
а. Зависимая переменная: койко-дни						
б. Показатели: (Константа), грудное вскармливание, пол, сельская местность, возраст 0-2 года, вакцинация, гестационный срок						

Жители сельской местности госпитализировались в среднем на 0,61 день дольше, чем городские (таблица 37). Общее количество койко-дней в ВКО варьировал от 1 до 30 дней.

Таблица 37 - Коэффициенты регрессии ВКО

Коэффициенты						
Модель	Нестандартизированные коэффициенты		p	95% Доверительный интервал		
	B	Станд. ошибка		Нижняя граница	Верхняя граница	
1	(Константа)	11,787	,292	,000	11,213	12,360
	Вакцинация	-,344	,145	,018	-,629	-,059
	Сельская местность	,125	,166	,453	-,201	,450
	Возраст 0-2	,040	,152	,792	-,259	,339
	Пол	,611	,223	,006	,174	1,049
	Гестационный срок	-,300	,224	,179	-,739	,138
	Грудное вскармливание	,095	,167	,568	-,232	,422
а. Зависимая переменная: койко-дни						

Для оценки срока от момента постановки диагноза до начала лечения до и после вакцинации так же были применены медианы и квартили, непарный критерий Стьюдента. Поскольку было выявлено с помощью критерия Левене существенное отклонение от условия равенства дисперсий ($p < 0.001$), то проводили коррекцию с помощью критерия Уэлча, который позволяет сравнивать выборки с неравными дисперсиями. Сравнения повторили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

Значимых различий между задержками начала лечения выявлено не было ($t_{925} = -1,925$, $p = 0,075$) до и после введения вакцинации. Критерий Манна-Уитни показал аналогичный результат – принятие нулевой гипотезы об отсутствии различий ($p = 0,780$). Учитывая очень выраженную правостороннюю асимметрию (асимметрия более 3, эксцесс более 15) применение линейного регрессионного анализа сочли нецелесообразным в виду несоблюдения условия нормальности распределения остатков. Поэтому было принято решение дихотомизировать задержку начала лечения на сроки 0-6 дней (54,4%) и 7 дней и более (45,6%). После этого связь между зависимой дихотомической переменной и периодами до и после начала вакцинации с коррекцией на перечисленные в предыдущем анализе переменные оценивали с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа. Независимые переменные вводились в модель одномоментно (метод форсированного ввода). Статистически значимых связей между периодами до и после вакцинации и задержкой начала лечения обнаружено не было.

Модель объясняет всего 0,3% вариабельности задержки начала лечения.

Интересно, что дети на грудном вскармливании имели на 25,6% выше шансы задержки начала лечения, но различия не достигали уровня статистической значимости.

Распределение задержки начала лечения в ВКО значимо отличалось от Гауссового (определено по критерию Колмогорова-Смирнова, $p < 0,001$ для обеих групп), поэтому в качестве описательной статистики применяли медианы и квартили. Сравнение сроков задержки начала лечения до и после введения вакцинации применяли непарный критерий Стьюдента, несмотря на правостороннюю асимметрию распределения, так как размер выборки достаточно большой, что позволяет воспользоваться следствием из центральной предельной теоремы о нормальности распределения средних величин при наличии достаточно больших выборок. Сравнения повторили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, который является более подходящим для данного примера.

Значимых различий между задержками начала лечения выявлено не было ($t_{1352} = -1,650$, $p = 0,099$) до и после введения вакцинации. Критерий Манна-Уитни показал наличие статистически значимых различий – уменьшение задержки после начала вакцинации ($p = 0,047$). Учитывая очень выраженную правостороннюю асимметрию применение линейного регрессионного анализа сочли нецелесообразным в виду несоблюдения условия нормальности

распределения остатков. Поэтому было принято решение дихотомизировать задержку начала лечения на сроки 0-6 дней (44,9%) и 7 дней и более (55,1%).

После этого связь между зависимой дихотомической переменной и периодами до и после начала вакцинации с коррекцией на перечисленные в предыдущем анализе переменные оценивали с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа. Независимые переменные вводились в модель одномоментно (метод форсированного ввода).

Значимых различий в задержке начала лечения в многофакторном логистическом регрессионном анализе для периодов до и после введения вакцинации обнаружено не было. Дети, рожденные в срок, имели в среднем на 43% выше шансы задержки начала лечения в 1 неделю и более по сравнению с детьми, рожденными недоношенными.

Количество госпитализированных детей, заболевших пневмонией в Мангистауской области в возрасте до 1 года равно 48,3% (n=668), и 15 из них были в неонатальном возрасте. Количество госпитализированных детей в возрасте от 1 года до 2 лет составило 22,2% (n=308), 16% детей в возрасте от 2 до 3 лет (n=221), 9,5% детей в возрасте от 3 до 4 лет (n=132), 4% детей от 4 до 5 лет (n=54).

В ВКО число госпитализаций детей в возрасте до 1 года составил 21,1% (n=287), дети в возрасте до 1 года составили 25,6% (n=349), 29,1% детей в возрасте 2-х лет (n=396), 16,2% – дети 3-х летнего возраста (n=221). Наименьшую группу составили дети 4-х летнего возраста – 8% (n=109).

Анализируя данные по госпитализации детей с пневмонией в Мангистауской области, мы выявили, что чаще всего болеют дети в возрасте до 2 лет, которые относятся к группе риска и в большей степени подвержены заболеванию и госпитализации в стационары, составляя 70,5% (95% ДИ 68,1-73). Анализ данных по ВКО показал, что помимо детей, входящих в группу риска, и составляющих 46,7% (95% ДИ 44-49,4), высокому уровню госпитализации были подвержены и дети в возрасте 2-х лет (29,1%) (рисунок 17).



Рисунок 17– Удельный вес пневмоний среди детей в возрасте до 5 лет

Анализируя данные, полученные в регионах, мы обнаружили, что в ВКО в преобладали случаи тяжелой пневмонии 87,9% (95% ДИ 86-89,5), тогда как в Мангистауской области чаще регистрировались случаи очень тяжелой пневмонии 72,8% (95% ДИ 70,4-75,1) (таблица 38).

Таблица 38 – Классификация случаев пневмоний по клиническому течению в ВКО и Мангистауской областях

	Не тяжелая пневмония		Тяжелая пневмония		Очень тяжелая пневмония	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВКО	36	2,6	1196	87,9	130	9,5
Мангистауская область	28	2,1	348	25,1	1008	72,8

В Мангистауской области 17,4% (n=237) случаев госпитализации детей в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), связанной с тяжестью течения пневмонии. В 74% (n=1007) случаях отмечались осложнения в виде дыхательной недостаточности (ДН). В ВКО в 5,6% (n=77) дети по состоянию тяжести переведены в ОРИТ, в 9,5% случаях (n=130) пневмония была осложнена ДН. В Мангистауской области так же были отмечены осложнения пневмонии в виде ателектаза, плеврита и пневмоторакса в 0,5% (n=7) случаях.

5.2 Результаты социологического опроса родителей

Несмотря на положительный эффект от проведения иммунизации, параллельно растет и негативное отношение родителей к вакцинопрофилактике. Причиной тому являются материалы средств массовой информации и другие сомнительные источники в Интернете.

Тема отказов от вакцинации детей актуальна не только в Республике Казахстан. Информация о формировании отношения родителей к иммунопрофилактике и других факторов описаны в ряде зарубежных работ [124-128].

Для определения медико-социального статуса населения и мнения респондентов относительно вакцинопрофилактики нами была использована анкета, состоящая из нескольких блоков: паспортный, социальный, медицинский и вакцинальный анамнез, а также отношение к вакцинопрофилактике. Всего в анкетировании приняли участие 341 родитель.

Средний возраст респондентов составил 26,8 лет (Me = 26,0; Q1 = 24; Q3 = 29 лет).

На вопрос о семейном положении респондентов 94,7% (n=323, 95% ДИ 91,7-96,7) ответили, что они замужем, 0,6% ответили, что они вдовы, 1,8% респондентов разведены и 2% ответили, что никогда не состояли в браке. 3 респондента (0,9%) не ответили на вопрос (рисунок 18).



Рисунок 18 – Семейное положение респондентов, %

На рисунке 19 представлены ответы на вопрос о роде занятий респондентов. Самую большую группу составляют домохозяйки – 64,2% (n=219, 95% ДИ 59-69,1), 18,8% составляют рабочие (n=64, 95% ДИ 15-22,3), 11,4 % служащие (n=39, 95% ДИ 8,4-15,3). Самую маленькую группу составляют предприниматели 5% (n=17, 95% ДИ 3-8). 2 респондента не ответили на данный вопрос (0,6%).



Рисунок 19 – Род занятий респондентов, %

Анализ связи образования родителей и привитости детей показал следующие результаты: родители с высшим образованием в большей степени не знают об иммунном статусе своих детей (результат достоверный, $p=0,005$) (таблица 39).

Таблица 39 - Распределение ответов по вопросу привитости детей и образования родителей

	Незакончен ное среднее		Среднее		Средне- специальное		Высшее		$\chi^2=18,1626$ df=6 p=0,005
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Привиты	5	21,7	59	42,8	13	30,2	39	31,2	
Не привиты	16	69,6	49	35,5	23	53,5	54	43,2	
Не знают	0	0	30	21,7	7	16,3	32	25,6	
Всего	21	100	138	100	43	100	125	100	

Анализ данных по вопросу привитости детей, связанных с образованием родителей показал следующие результаты: во всех группах высокий процент непривитых детей. Тем не менее, группа родителей с незаконченным средним образованием чаще отказывались от иммунопрофилактики. 4,1% респондентов (n=14) не ответили на данный вопрос (рисунок 20).

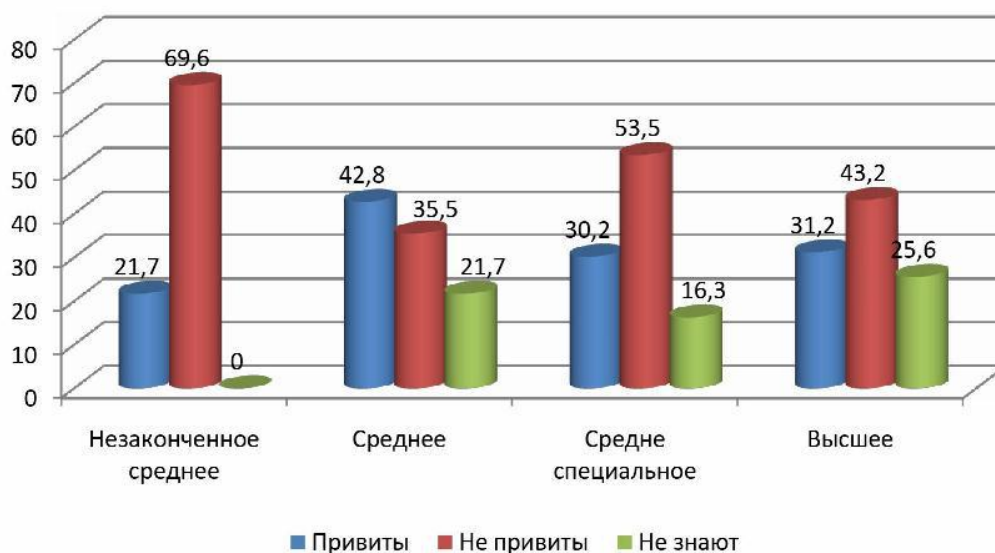


Рисунок 20 - Уровень образования родителей и статус привитости детей, (%)

На вопрос об общем доходе семьи, 9,7% (n=33) респондентов ответили, что денег с трудом хватает на питание; у 18,5% (n=63) респондентов денег хватает на питание, и не хватает на покупку одежды; денег хватает на питание, одежду и мелкую бытовую технику у 19,6% (n=67) респондентов; у 0,6% (n=2) респондентов денег хватает на крупную бытовую технику; денег хватает на все, кроме приобретения жилья у 16,7% (n=57) анкетированных; и 28,4% (n=97) респондентов ответили, что не испытывают материальных затруднений. 6,5% (n=22) респондентов не ответили на вопрос. Из числа анкетированных 47,8% семей испытывают материальные трудности (рисунок 21).



Рисунок 21 - Общий доход семьи

Жилищные условия респондентов были следующими: 38,7% (n=132, 95% ДИ 33,7-44) респондентов проживают в собственной квартире, 17,6% (n=60, 95% ДИ 14-22) респондентов проживают в частом доме с удобствами дома, 27,3% (n=93, 95% ДИ 22,8-32,2) респондентов живут в частном доме с удобствами на улице. 13,5% (n=46, 95% ДИ 10,2-17,5) респондентов арендуют жилье. 2,9% (n=10) респондентов не ответили на вопрос. 44,9% респондентов проживают в частном секторе, что может быть причиной болезни детей вследствие переохлаждения и отопления твердым топливом (рисунок 22).

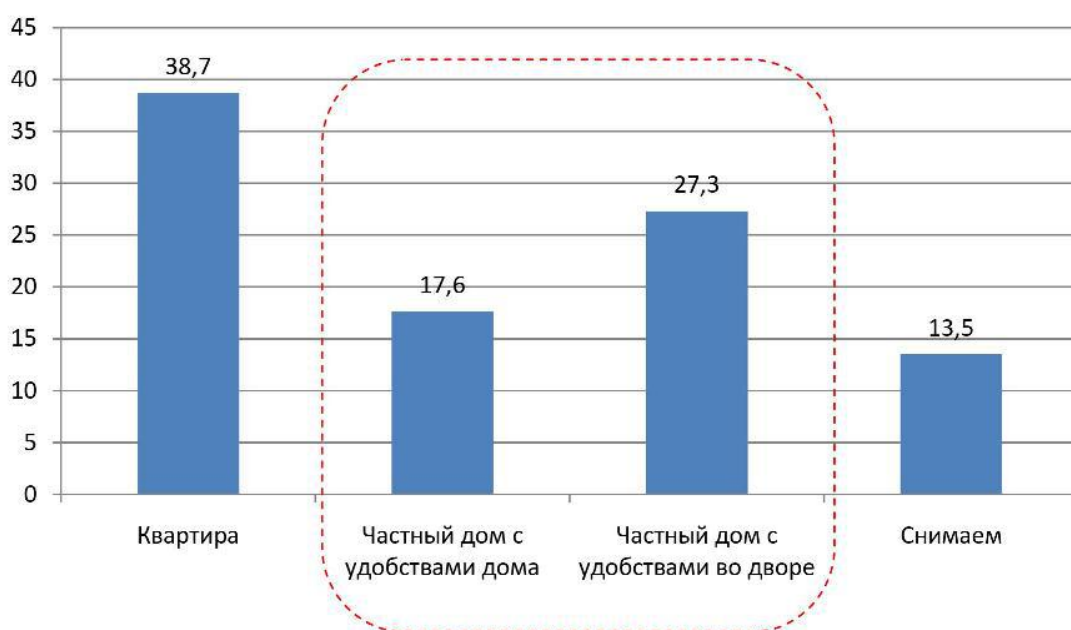


Рисунок 22 – Жилищные условия респондентов, %

По данным нескольких обзоров, около 50% всех домохозяйств и 90% сельских домохозяйств используют твердое топливо для отопления и приготовления пищи. Есть научно доказанные факты того, что применение твердого топлива приводит к болезням органов дыхания. По оценкам ВОЗ, более 1,6 миллиона случаев смерти и более 38,5 млн. лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, могут быть связаны с дымом внутри помещений от твердых видов топлива, влияющих в основном женщин и детей [129-131].

В зависимости от отношения к вакцинации родители были разделены на три группы:

1. с положительным отношением к вакцинации (197);
 2. с отрицательным отношением к вакцинации (32);
 3. с неопределенным мнением относительно к вакцинации (101)
- (таблица 40). Из таблицы видно что, дети родителей с неопределенным мнением относительно иммунизации не были привиты в большей степени. Результат статистически значим, $p < 0,00001$.

Таблица 40 – Распределение отношения (информированности) родителей к вакцинопрофилактике и иммунного статуса их детей

	Положительно		Отрицательно		Неопределенное мнение		$\chi^2=74,8753$ df=4 p<0,00001
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1	2	3	4	5	6	7	
Привиты	103	52,3	7	21,9	9	8,9	
Не привиты	55	27,9	25	78,1	62	61,4	
Не знают	39	19,8	0	0	30	29,7	
Всего	197	100	32	100	101	100	

Дети респондентов с отрицательным отношением (78,1%) и с неопределенным, не сформировавшимся отношением к вакцинации (61,4%) в большинстве случаев не были привиты против пневмококковой инфекции. 11 (3,2%) респондентов не ответили на данный вопрос, и дети этих респондентов так же не были привиты против пневмококковой инфекции (рисунок 23).



Рисунок 23 - Отношение родителей к вакцинопрофилактике, (%)

На вопрос «Кормили ли Вы ребенка грудью» 91% респондентов (n=311, 95% ДИ 87,7-93,8) ответили, что их дети находились или все еще находятся на грудном вскармливании. 9% респондентов ответили, что дети находились на искусственном вскармливании (n=30, 95% ДИ 6,2-12,3). Из 311 детей 26,7% (n=83) были на грудном вскармливании до 3-х месяцев, 4,2% (n=13) - до 6 месяцев, и 44,1% (n=137) до 1 года. 24,4% (n=76) родителей ответили, что их дети все еще находятся на грудном вскармливании. 2 респондента не ответили на вопрос (0,6%).

На следующий вопрос «Как часто Вам приходилось обращаться за медицинской помощью в связи с состоянием ребенка за последние 12 месяцев» ответы расположились следующим образом: 67,5% детей часто обращаются за медицинской помощью в течение 1 года (рисунок 24).

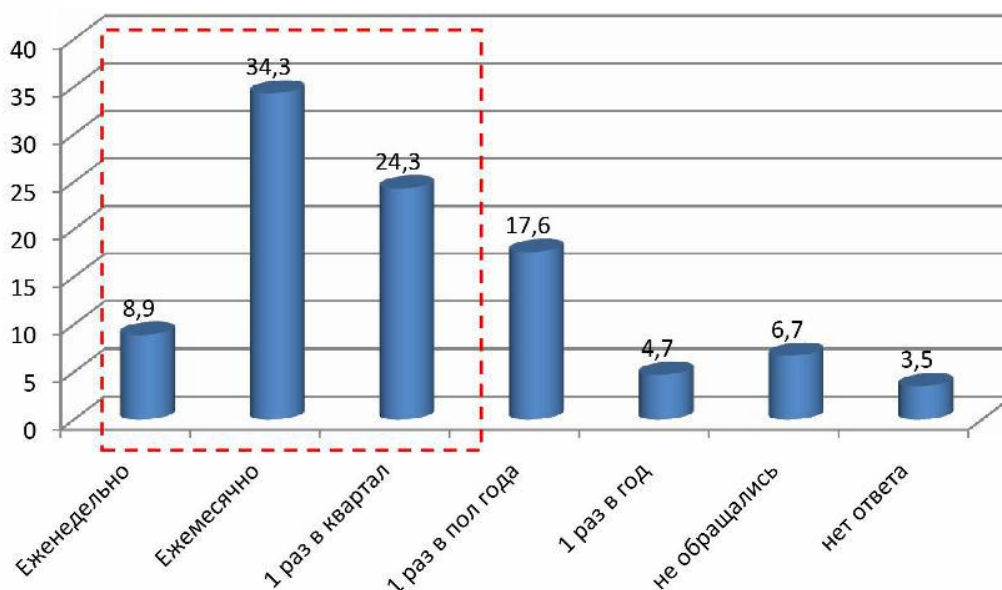


Рисунок 24 - Как часто Вам приходилось обращаться за медицинской помощью в связи с состоянием ребенка за последние 12 месяцев?

Детей, которые часто подвержены респираторным инфекциям называют часто болеющими (ЧБД). Это группа диспансерного наблюдения, которая включает детей с частыми респираторными инфекциями.

Педиатры относят детей в группу часто болеющих на основании критериев, предложенных В.Ю.Альбицким и А.А.Барановым в 1986 году (таблица 41).

Таблица 41 - Критерии включения детей в группу часто болеющих.

Возраст ребенка	Частота эпизодов ОРЗ в год
До 1 года	4 и более
1-3 года	6 и более
4-5 лет	5 и более
Старше 5 лет	4 и более

Анализ данных по критериям ЧБД показал, что чаще болеют дети в возрасте до 2-лет и большее число детей можно отнести к группе часто болеющих. Результат статистически значим, $p=0.00003$.

Таблица 42 - Распределение детей по критериям ЧБД показал следующие результаты.

	до 1 года	1 год	2 года	3 года	4 года	
еженедельно	17	4	5	3	1	$\chi^2=49,2369$ df=16 p=0.00003
ежемесячно	58	23	21	9	6	
1 раз в квартал	20	24	24	14	1	
1 раз в пол года	8	18	19	7	8	
1 раз в год	2	7	4	2	1	
Всего	105	76	73	35	17	

На вопрос «Знаете ли Вы что такое пневмония» 74,8% респондентов ответили положительно, 24,9% не знают ответ на данный вопрос. 1 респондент не ответил на поставленный вопрос (рисунок 25).

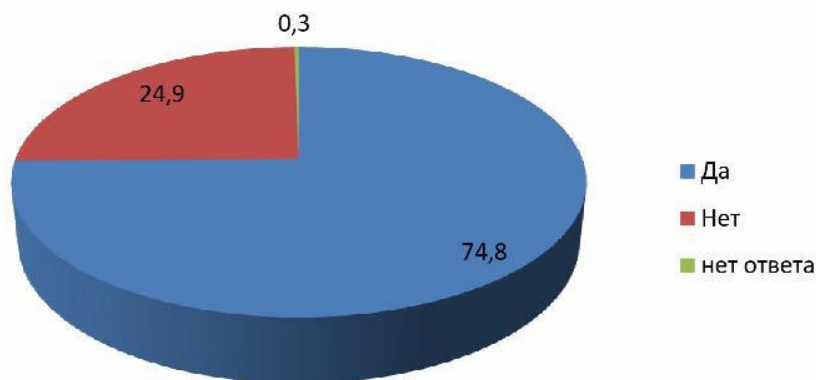


Рисунок 25 - Ответ на вопрос «Знаете ли Вы что такое пневмония?», (%)

На вопрос об источниках знания, касательно пневмонии 75% респондентов указали от врача, 8,6% из газет, 7,1% респондентов в качестве источника указали интернет, 7,8% указали, что знают о пневмонии из других источников. 1,6% респондентов не ответили на вопрос.

Дети респондентов с отрицательным отношением и с неопределенным, не сформировавшимся отношением к вакцинации в большинстве случаев не были привиты против пневмококковой инфекции. Группа родителей с незаконченным средним образованием чаще отказывалась от вакцинации своих детей. 21% родителей со средним образованием и 25% респондентов с высшим образованием не знают об иммунном статусе своих детей, Из числа анкетированных 47,8% семей испытывают материальные трудности. Эти факты свидетельствуют о том, что медико-социальные факторы как образование и доход семьи влияют на привитость детей. Приведенные выше факторы свидетельствуют о слабой информированности населения о вакцинопрофилактике. В связи с этим необходимо усилить информационную кампанию в организациях здравоохранения на уровне ПМСП, привлечь СМИ и усилить работу с родителями.

Таким образом, было выявлено, что на заболеваемость детей влияют следующие медико-социальные факторы: образование респондентов, материальное положение, жилищные условия и состояние здоровья детей.

5.3 Фармакоэкономический анализ

В доказательство эффективности проведенной вакцинопрофилактики были проведены расчеты, сопоставляющие затраты на лечение непривитых пациентов с суммарными затратами при проведении вакцинации.

Подсчет экономической эффективности вакцинопрофилактики сопряжен с рядом объективных причин, затрудняющих расчеты и анализ. Среди них сложность объекта оценки (вакцинопрофилактики) – понятия, сочетающего работу научно-методического и организационно-практического плана со свойствами иммунобиологических препаратов, отсутствие однородной, доступной, полной и достоверной информации, несовершенство медицинских

критериев и методических подходов к определению экономической эффективности.

При оценке суммарных затрат на лечение учитывали затраты на лечение пневмонии у детей до 1 года и до 5 лет согласно сумме компенсации услуг здравоохранения, на основании данных Гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Расчеты оптовых цен вакцины ПКВ13 основывались на ценах Прайс-листе ТОО «СК-Фармация», единого дистрибьютора лекарственных средств РК за 2014 год. Временные рамки анализа составили 6 лет, включая три года до проведения вакцинации и три года поэтапного проведения вакцинации в РК. Стоимость 1 дозы вакцины составляет 6 144,73 тенге. Курс вакцинации 3 дозы, что составляет 18434,19 тенге.

Пневмония оплачивается по клинико-затратным группам (КЗГ). Весовой коэффициент у детей для пневмонии по КЗГ составляет 1,0821 при общей базовой ставке 81233,34 тенге. Стоимость лечения пневмонии у детей по КЗГ 87902,5 тенге.

До настоящего времени в Республике Казахстан, как и во многих странах переходной экономики, не ведется учет пневмококковой инфекции, поэтому точные данные о заболеваемости отсутствуют. Гемокультуры изучаются лишь в некоторых учреждениях, в основном с исследовательскими целями.

Оценка показателей заболеваемости пневмококковыми пневмониями основывалась на официальных данных МЗ РК.

Для оценки изменения бремени болезней, связанной с введением ПКВ 13 в схему вакцинации в РК, была применена модель экономической эффективности.

Расчет прямых расходов при лечении пневмонии

Величина возможного ущерба при отсутствии вакцинопрофилактики: рассчитывались затраты на лечение пневмонии у детей до года, согласно Национальному Протоколу диагностики и лечения «Пневмония у детей» №239 от 7 апреля 2010г. Для этого рассчитали произведение стоимости лечения одного случая пневмонии и количества таких случаев.

$Cost_{инф.} = Cost1_{инф.} \times N,$

где $Cost_{инф.}$ – затраты на лечение инфекционных заболеваний; $Cost1_{инф.}$ – стоимость лечения одного случая инфекционного заболевания; N – количество случаев по Республике Казахстан.

$Cost_{инф} 2008 \text{ год} = 1\,220\,526\,212 \text{ тенге}$

$Cost_{инф} 2009 \text{ год} = 1\,359\,636\,000 \text{ тенге}$

$Cost_{инф} 2010 \text{ год} = 1\,545\,207\,000 \text{ тенге.}$

Общая сумма прямых затрат на лечение пневмонии детей до одного года за годы, предшествующие вакцинации (2008-2010) составила около 4 112 838 000 тенге.

Расходы на лечение пневмонии детей до года за годы поэтапной вакцинации в РК составили:

$Cost_{инф} 2011 = 1\,430\,106\,000 \text{ тенге,}$

Cost инф 2012= 1 412 184 000,

Cost инф 2013 год = 1 329 099 000 тенге в год.

Стоимость программы активной иммунизации определяется когортой вакцинируемых. При иммунизации детей первого года жизни (в возрасте от 2 до 12 мес.) стоимость программы вакцинации при условии охвата 95% соответствующей возрастной когорты по четырем областям составила около 2 713 457 465 тенге за 2011 год, в следующем 2012 году регион вакцинации расширился и составил 7 областей, программа вакцинации составила около 3 728 038 415.

Согласно программе первичной вакцинации, в когорту пациентов, подлежащих вакцинации вошли дети в возрасте от 2 до 6 мес., с последующей ревакцинацией в 12 месяцев жизни.

Нами был проведен ретроспективный расчет рентабельности вакцинопрофилактики, проводимой в течение 2011, 2012 и 2013 гг., а именно расчет затрат на вакцинацию и ущерба, предотвращенного в результате вакцинопрофилактики.

Вакцинопрофилактика ПКВ-13 сравнивалась с отсутствием вакцинации (стратегия невмешательства). Несмотря на постепенное/поэтапное введение вакцинопрофилактики в РК, одним из основных показателей рентабельности проводимой вакцинопрофилактики ПКВ-13 может служить снижение в 2,6 раза показателя смертности от пневмонии, как у детей до одного года (с 15,73 до 6,0 на 10 тысяч родившихся живыми), так и у детей до пяти лет: с 46,46 до 17,80 на 100 000 населения.

Анализ данных за 2008-2010 годы показал, что смертность детей до 1 года от пневмоний занимает 3 место среди всех причин смерти, от инфекционных заболеваний - 1 место. За три года, предшествующие вакцинации умерло 1430 детей до года, что принесло невосполнимые потери для страны в качестве потери трудоспособного населения в будущем; при сумме общих затрат на лечение всех детей до года от пневмонии составили около 3 242 838 000 тенге. После начала введения поэтапной вакцинации в РК за три года с 2011-2013 смертность детей от пневмонии снизилась, и в совокупности число смертельных исходов детей до года составило 849 случая.

Общая численность смерти детей от 0 до 5 лет за 2008-2010 годы составила 1771 случаев, из них 81 % приходится на детей до года, что соответствует мировой тенденции. После начала введения поэтапной вакцинации в РК за три года с 2011-2013 смертность детей от пневмонии снизилась, и в совокупности число смертельных исходов детей до пяти лет составило 1137 случаев.

При проведении первых этапов вакцинопрофилактики ПКВ-13, осуществляемой в половине областей страны, наряду со снижением уровня смертности детей от пневмонии, отмечается тенденция к снижению среднего уровня заболеваемости детей до года: с 49,2 (2008-2010) до 46,8 на 1000 общего числа детей до 1 года в среднем за 2011-2013. В 2015 году завершается включение всех регионов Казахстана в Национальный план пневмококковой

вакцинации. Таким образом, более значительный популяционный эффект можно будет ожидать через три года после регулярной вакцинации 80-85% всех детей до 1 года, рожденных в Казахстане..

Расчет количества случаев заболевания, предотвращенных в результате вакцинопрофилактики

Высокую эффективность массовой вакцинации детей до года можно ожидать начиная с 3-го года после начала вакцинации, ожидаемая вследствие развития популяционного эффекта. Так как в вакцинация пневмококковой вакциной в Республике Казахстан осуществлялась поэтапно, отражение популяционного эффекта можно ожидать в двух регионах – Мангистауской и Восточно-Казахстанской, в которых вакцинация началась с декабря 2010 года. Динамика снижения заболеваемости на фоне проведения вакцинопрофилактики – «классический» показатель, который позволяет судить об успешности проведенной иммунизации.

Расчет количества случаев заболевания, предотвращенных в результате вакцинопрофилактики рассчитывали по показателю среднего уровня заболеваемости до начала вакцинопрофилактики у детей до 1 года и до 5 лет по обеим областям Мангистауской и Восточно-Казахстанской.

Средний показатель заболеваемости за три предшествующих вакцинации года (2008-2010) у детей до 1 года составил по Мангистауской – 26,5/1000 и по Восточно-Казахстанской области – 27,1/ на 1000 детей до года.

Средний показатель заболеваемости у детей до пяти лет за три предшествующих вакцинации года (2008-2010) составил по Мангистауской – 12,2/1000 и по Восточно-Казахстанской области – 16,9/1000.

Зная средний показатель заболеваемости и численность детского населения до 1 года и до 5 лет в обеих областях, рассчитали вероятное число заболеваний, которые бы имели место без проведения вакцинопрофилактики.

Эту величину рассчитывают как произведение среднего показателя заболеваемости на численность детей до 1 года и детей до пяти лет соответственно в каждом последующем году.

$OK \text{ дети} = ПЗ_{ср} \times N_{дети} / 1000,$

где $N_{дети}$ – численность детей до 1 года и до 5 лет;

$ПЗ_{ср}$ – средний показатель заболеваемости

Расчет числа случаев заболевания, предотвращенных в результате вакцинации у детей до 1 года Мангистауской области составил 566, и в ВКО 530 случаев (таблица 43).

Таблица 43 - Расчет числа случаев заболевания, предотвращенных в результате вакцинопрофилактики у детей до 1 года

	Мангистауская область				
	2008-2010	2011	2012	2013	
Средний показатель заболеваемости за три предшествующих года: ПЗср	ПЗср =26,5				
Ожидаемое количество больных пневмонией: ОКдети	ОКдети = ПЗср×№ дети/1000	438	451	458	
Предотвращенные случаи пневмонии: ПСП	ПСП = Ожидаемое количество – абсолютное число заболевших пневмонией	142	201	223	
Общее число ПСП за три года вакцинации (2011-2013)					566
	Восточно-Казахстанская область				
Средний показатель заболеваемости за три предшествующих года: ПЗср	ПЗср =27,1				
Ожидаемое количество больных пневмонией: ОКдети	ОКдети= ПЗср×№ дети/1000	608	587	602	
Предотвращенные случаи пневмонии: ПСП	ПСП = Ожидаемое количество – абсолютное число заболевших пневмонией	126	184	220	
Общее число ПСП за три года вакцинации (2011-2013)					530

Расчет числа случаев заболевания, предотвращенных в результате вакцинации у детей до 5 лет Мангистауской области составил 618, и в ВКО 1029 случаев, соответственно (таблица 44).

Таблица 44 - Расчет числа случаев заболевания, предотвращенных в результате вакцинопрофилактики у детей до 5 года

	Мангистауская область				
	2008-2010	2011	2012	2013	
Средний показатель заболеваемости за три предшествующих года: ПЗср	ПЗср =				
Ожидаемое количество больных пневмонией: ОКдети	$ОКдети = ПЗср \times N_2$ дети/1000	863	927	975	
Предотвращенные случаи пневмонии: ПСП	ПСП = Ожидаемое количество – абсолютное число заболевших пневмонией	163	152	304	
Общее число ПСП за три года вакцинации (2011-2013)					618
	Восточно-Казахстанская область				
Средний показатель заболеваемости за три предшествующих года: ПЗср	ПЗср =27,1				
Ожидаемое количество больных пневмонией: ОКдети	$ОКдети = ПЗср \times N_2$ дети/1000	1893	1835	1853	
Предотвращенные случаи пневмонии: ПСП	ПСП = Ожидаемое количество – абсолютное число заболевших пневмонией	78	380	570	
Общее число ПСП за три года вакцинации (2011-2013)					1029

Расчет стоимости одного предотвращенного случая заболевания

Один предотвращенный случай заболевания рассчитали как отношение стоимости вакцинации за весь период ее проведения к среднему показателю заболеваемости за этот же промежуток времени:

$$Cost_{1сл} = Cost_{ВП} / ПСП,$$

где $Cost_{1сл}$ – стоимость одного предотвращенного случая заболевания пневмонии;

CostВП– общая стоимость вакцинопрофилактики за весь период ее проведения;
ПСП– число предотвращенных случаев пневмонии за весь период вакцинопрофилактики.

Расчет стоимости одного предотвращенного случая заболевания по Мангыстау

Общее количество вакцинации за три года в Мангыстау: 80% от общего количества рожденных детей, умноженное на вакцинацию и две ревакцинации.

1.Общее число вакцинаций: $16075+16978+18315= 51368*80/100= 41094*3= 123283$

2. CostВП Общая стоимость вакцинопрофилактики за три года ее проведения в Мангыстау: $123283* 6 144,73\text{тенге (стоимость одной вакцинации)}= 757541978$ тенге

3. $Cost1\text{сл}=CostВП/ПСП,$

$Cost1\text{сл}= 757541978/(566+618)= 639816$

Таким образом, после трех лет регулярной вакцинации стоимость предотвращенного одного случая составил 639 816 тенге.

Расчет стоимости одного предотвращенного случая заболевания по Восточно-Казахстанской области

Общее количество вакцинации за три года по Восточно-Казахстанской области: 80% от общего количества рожденных детей, умноженное на вакцинацию и две ревакцинации.

1.Общее число вакцинаций: $22852 +23243+22900= 68995*80/100= 55196*3= 165588$

2. CostВП Общая стоимость вакцинопрофилактики за три года ее проведения в В-Казахстанской области: $165588*6 144,73\text{тенге (стоимость одной вакцинации)}= 1017493551\text{тенге}$

3. $Cost1\text{сл}=CostВП/ПСП,$

$Cost1\text{сл}= 1017493551/(1029+559)= 652658$

Таким образом, после трех лет регулярной вакцинации стоимость предотвращенного одного случая составил 652658 тенге.

Анализ ущерба из-за преждевременной смерти детей до 1 года в РК проводился по значимости причин смерти по годам потенциально потерянных лет жизни (years of life lost) ГППЖ (YLL). ГППЖ определяли по формуле, предложенной Murray C.J.L.: $X=L, \sum dx (L-x), X=0$, где dx – смерть в возрасте x, а L – потенциальный предел жизни. За потенциальный предел жизни приняты 70,45 лет, согласно статистическим данным РК (2013).

Проведен анализ ГППЖ у детей до 1 года в РК в период 2008-2013 гг. (таблица 45).

Таблица 45 - Годы потенциально потерянных лет жизни из-за преждевременной смерти от пневмонии детей до 1 года в РК, 2008-2013

Области	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Акмолинская	1940,4	2286,9	1039,5	554,4	623,7	554,4
Актюбинская	900,9	1108,8	1039,5	623,7	831,6	693
Алматинская	2633,4	4158	4227,3	3257,1	2564,1	2217,6
Атырауская	762,3	1108,8	1039,5	762,3	346,5	415,8
З-Казахстанская	1247,4	1940,4	2079	1801,8	1108,8	485,1
Жамбылская	2702,7	1801,8	2079	1940,4	1178,1	623,7
Карагандинская	1871,1	1108,8	970,2	1039,5	831,6	762,3
Костанайская	1108,8	1108,8	762,3	623,7	1039,5	623,7
Кызылординская	1108,8	1801,8	2286,9	1178,1	970,2	623,7
Мангистауская	69,3	970,2	762,3	831,6	762,3	554,4
Ю-Казахстанская	16424,1	7276,5	8731,8	4920,3	5613,3	3950,1
Павлодарская	554,4	207,9	69,3	485,1	138,6	138,6
С-Казахстанская	554,4	970,2	346,5	138,6	69,3	346,5
В-Казахстанская	3257,1	2494,8	2217,6	2356,2	1801,8	1108,8
г.Астана	2979,9	1663,2	1524,6	1524,6	1593,9	1801,8
г.Алматы	415,8	693	693	623,7	623,7	1178,1
РК	38530,8	30699,9	29868,3	22661,1	20097,0	16077,6

Подсчет ГППЖ показал социально-экономический ущерб от преждевременной смерти от пневмонии детей в возрасте до 1 года, который составил 38530,8 чел/лет в 2008, 30699,9 чел/лет в 2009 г., 29868,3 чел/лет в 2010, 22661,1 чел/лет в 2011, 20097,0 чел/лет в 2012 и 16077,6 чел/лет в 2013 г. Анализ уровня ущерба по темпам снижения и приросту ГППЖ показал его снижение в период 2008-2010 гг. на 25,24%, значительное снижение в период 2010-2013 гг.- 46,17% и на 58,27% в периоде 2008-2013 гг., что связано с плановой вакцинацией против пневмококковой инфекции по Национальному календарю РК с конца 2010 г. с расширением территории внедрения.

Анализ ущерба по ГППЖ в областях наблюдения в зависимости от начала внедрения плановой вакцинации против пневмококковой инфекции определил снижение уровня показателя на 31,91% в 1 группе наблюдения, начавших вакцинацию в 2011 г, 36,51% во 2 группе наблюдения, начавших вакцинацию в 2012 г., на 38,84% в третьей группе, начавших вакцинацию в 2013 г.; рост показателя 6,26% в целом по стране в период 2008-2010 гг.

Во втором сроке наблюдения (2010-2013 гг.) отмечено снижение на 38,64% в 1 группе, на 43,78% во второй группе (2012), на 41,62% во второй группе (2013) и на 2,56% в 3 группе, не внедривших вакцинацию до 2013 г. В анализе ГППЖ в целом за период 2008-2013 гг. на территориях РК выявил снижение показателя на 65,96% в 1 группе, на 58,68% во второй группе (2012 г.), на 53,54% во второй группе (2013 г.) и на 38,38% в 3 группе.

Таким образом, определен значительный социально-экономический ущерб от преждевременной смерти детей до 1 года от пневмонии в РК по

ГППЖ, который был наиболее высоким в 2008 г. (38530,8 чел/лет). Анализ ГППЖ в течение 2008-2013 гг. показал ежегодное снижение показателя, наиболее значимое снижение определено в периоды с 2010-2013 гг. по сравнению с 2008-2010 гг. - 25,24% против 46,17%. Наиболее значимое снижение определено в группе областей, начавших плановую вакцинацию в конце 2010-2011 гг. – во втором сроке наблюдения – 38,64% против 43,7% во второй группе наблюдения, начавших вакцинацию в 2012 г. (43,78%), во второй группе, начавших вакцинацию в 2013 г. (41,62%) и в третьей группе без вакцинации на 2,56%.

Анализ уровня ГППЖ в группах наблюдения в целом по периоду 2008-2013 гг. определил ту же тенденцию – наибольшее снижение показателя в 1 группе (65,96%), на 58,68% во второй группе (2012 г.), на 53,54% во второй группе (2013 г.) и на 38,38% в 3 группе.

Наиболее значимые социально-экономические потери характерны для ЮКО (16424,1 в 2008 г. и 3950,1 чел/лет).

Таким образом, оценка ущерба общественному здравоохранению из-за преждевременной смерти от пневмонии по годам потенциально потерянных лет, выявила ее значение как одной из ведущих причин смерти среди детей в возрасте до 1 года на страновом и областном уровнях. Ущерб по потенциально потерянным годам у детей до 1 года составил 38530,8 чел/лет в 2008 г., который после внедрения плановой вакцинации против пневмококковой инфекции снизился в 2,4 раза.

Снижение ущерба от преждевременной смерти от пневмонии по ГППЖ, отмеченное в период введения плановой вакцинации против пневмококковой инфекции является индикатором эффективности иммунопрофилактических мероприятий на страновом уровне.

Полученные результаты отражают непосредственные расходы системы здравоохранения и выявленный положительный эффект (клинический и экономический) для бюджета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Высокая заболеваемость и смертность детей пневмонией и анализ опыта развитых стран, внедривших вакцинацию привели к достоверному снижению заболеваемости, что позволило обосновать внедрение в Национальный календарь прививок РК поэтапной вакцинации детей против пневмококковой инфекции.

2. Анализ 4 систематических обзоров и 6 РКИ (уровень доказательности I) по выбору пневмококковой конъюгированной вакцины и схемы иммунизации, показал, что для Республики Казахстан наиболее приемлемым по числу входящих серотипов является Превенар-13, иммунологический и профилактический эффект данной вакцины выше, чем ПКВ 7 и ПКВ 10.

Ретроспективный анализ 2745 случаев больных пневмонией по градации и критериям повлияло на обоснование стандартного определения случая пневмококковой инфекции. Критерии и градация случаев пневмококковой инфекции позволяют в первую очередь определить только подтвержденные случаи пневмококковой инфекции, правильно оценить эпидемиологическую обстановку и применить противоэпидемические мероприятия, $\chi^2=1243,0727$, $p<0,00001$.

3. Обязательным компонентом анализа вакцинопрофилактики является мониторинг вакцинации и неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде. Недостаточный мониторинг всех возможных неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде стало причиной разработки специальной формы регистра, позволяющей отследить не только поствакцинальные осложнения, но и полноту охвата прививкой.

4. Анализ показателя смертности от пневмонии среди детей до 1 года и 5 лет в РК выявил снижение показателя в обеих возрастных группах в 2,6 раза в сравнении 2008-2013 гг. В Мангистауской области заболеваемость детей до 1 года снизилась в 1,6 раз с показателя 22,5 до 13,6 на 100 тыс.населения. Аналогичные результаты получены и в ВКО – показатель снизился в 1,4 раза с 24,3 до 17,2 на 100 тыс.населения. Результат является статистически значимым, $\chi^2=14,6514$, $p=0,005$. В то время в областях, где вакцинация против пневмококковой инфекции еще не началась, показатели заболеваемости остаются на высоком уровне. Так, в Западно-Казахстанской области заболеваемость пневмонией детей до 1 года выросла в 1,7 раз с 37,1 до 64,3 на 100.тыс населения. Такие же результаты получены в Алматинской области, где показатель заболеваемости вырос в 1,4 раза с 30,1 до 42,8 на 100 тыс.населения. Анализ данных по вакцинации в ВКО показал, что за годы вакцинации растет накопленный активный иммунитет и имеется достоверная тенденция к снижению заболеваемости детей пневмонией. Величина достоверности

аппроксимации $R^2 = 0,2007$. Показатели смертности детей от пневмоний до 1 года в ВКО в динамике снизились в 2,9 раза с 20,03 до 6,98 на 100 тыс.населения. Тогда как в Мангистауской области отмечается резкий подъем уровня смертности в 13 раз с показателя 0,76 (2008 год) до 9,88 на 100 тыс.населения (2009 год) до начала плановой вакцинации. После введения вакцинации есть положительная динамика, уровень смертности снизился в 1,7 раз с показателя 7,47 в 2010 году до 4,41 на 100 тыс.населения в 2013 году.

5. Проведенное медико-социальное исследование выявило достоверное влияние следующих факторов: анализ связи образования родителей и привитости детей - родители с высшим образованием в большей степени не знают об иммунном статусе своих детей, $\chi^2=18,1626$, $p=0,005$; дети родителей с неопределенным мнением относительно иммунизации не были привиты в большей степени, $\chi^2=74,8753$, $p<0,00001$. 47,8% семей из числа анкетированных испытывают материальные трудности. Родителей детей в возрасте до 2-лет отмечают, что чаще обращаются за медицинской помощью в связи с состоянием здоровья своих детей. Эти дети относятся к группе часто болеющих детей, $\chi^2=49,2369$, $p=0.00003$.

6. Ущерб по потенциально потерянным годам у детей до 1 года составил 38530,8 чел/лет в 2008 г., который после внедрения плановой вакцинации против пневмококковой инфекции снизился в 2,4 раза. Снижение ущерба от преждевременной смерти от пневмонии по ГППЖ, отмеченное в период введения плановой вакцинации против пневмококковой инфекции является индикатором эффективности иммунопрофилактических мероприятий на страновом уровне.

Практические рекомендации

1. Проведение иммунизации согласно Национальному календарю прививок РК.
2. Использование разработанного нами стандартного определения случая пневмококковой инфекции для исключения гипо- и гипер диагностики .
3. Мониторинг и анализ осложнений и неблагоприятных событий на поствакцинальном этапе массовой иммунизации по специально разработанной форме регистра.
4. Проведение санитарно-просветительной работы среди населения по вопросам вакцинации детей на уровне ПМСП.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л., Ряпис Л.А./ Стрептококки и пневмококки. – Ростов-на-Дону, Феникс – 2013. С.156–265
- 2 Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П. и др. / Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций (Учебно-методический комплекс). – Москва, 2013. – С.9
- 3 Брико Н.И., Зуева Л.П., Покровский В.И. и др. / Эпидемиология. Учебник в 2-х томах. - М., 2013. - С. 691–710
- 4 Givon-Lavi N, Dagan R, Fraser D, Yagupsky P, Porat N. Marked differences in pneumococcal carriage and resistance patterns between day care centers located within a small area. // Clin Infect Dis. 1999 Nov;29(5):1274-80.
- 5 Doern GV. Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with Streptococcus pneumoniae in the United States. // Clin Infect Dis. 2001 Sep 15;33 Suppl 3:S187-92.
- 6 Doern GV, Brueggemann AB, Blocker M, Dunne M, Holley HP Jr, Kehl KS, Duval J, Kugler K, Putnam S, Rauch A, Pfaller MA. Clonal relationships among high-level penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States. // Clin Infect Dis. 1998 Oct;27(4):757-61.
- 7 Moore MR, Gertz RE Jr, Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C, Gershman K, Reingold A, Farley M, Harrison LH, Hadler JL, Bennett NM, Thomas AR, McGee L, Pilishvili T, Brueggemann AB, Whitney CG, Jorgensen JH, Beall B. Population snapshot of emergent Streptococcus pneumoniae serotype 19A in the United States, 2005. // J Infect Dis. 2008 Apr 1;197(7):1016-27.
- 8 Gertz RE Jr, Li Z, Pimenta FC, Jackson D, Juni BA, Lynfield R, Jorgensen JH, Carvalho Mda G, Beall BW. Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococci other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. // J Infect Dis. 2010 Mar;201(5):770-775.
- 9 van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Keijzers WC, Bogaert D, Trzcinski K, Bruin JP, van Alphen L, van der Ende A, Sanders EA. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. // JAMA. 2010 Sep 8;304(10):1099-106.
- 10 Klugman KP. Contribution of vaccines to our understanding of pneumococcal disease. // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011 Oct 12;366(1579):2790-8.
- 11 WHO Weekly Epidemiological Record, 12 January, 2007
- 12 World Health Organization/UNICEF. Global immunization data. Summary: global immunization coverage in 2007.
- 13 Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Рук. для практикующих врачей в 2 кн. / Под общей редакцией А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной.- М.: Литтерра, 2007.- С. 451–468.
- 14 Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под редакцией Г.А. Самсыгиной.- М.: Миклош, 2006.- С. 187–250.

15 Buckingham S.C. Incidence and etiologies of complicated pneumonic effusion in children 1996–2001 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2003.- 22.- 6.- P. 499–504.

16 Juven T., Mertsola J., Waris M. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2000.- 19.- P. 293–296.

17 Ndlangisa KM, du Plessis M, Wolter N, de Gouveia L, Klugman KP, von Gottberg A; GERMS-SA. Population snapshot of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in South Africa prior to introduction of pneumococcal conjugate vaccines // *PLoS One*. 2014 Sep 18;9(9):e107666.

18 Сидоренко С.В., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Королева И.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики – эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России. // *Вопросы современной терапии* 2010, т.9 - №1 – с. 54 – 61.

19 Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов на тему «Бремя пневмококковых заболеваний в России», ВСП, 2009, Т.8, №2.

20 Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease // *Lancet Infect Dis*. 2004 Mar;4(3):144-54.

21 Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, Diggle L, Gupta S, Maiden MC, Moxon ER, Crook DW, Peto TE. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children. // *J Infect Dis*. 2006 Sep 1;194(5):682-8.

22 Levine, H., et al., Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in adults may occur through saliva. // *Epidemiol Infect*, 2011: p. 1-5.

23 Adegbola RA, Obaro SK, Biney E, Greenwood BM. Evaluation of Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. // *Ped Inf Dis J* 2001; 20 (7): 718–9.

24 Henriques-Normark, B. and S. Normark, Commensal pathogens, with a focus on *Streptococcus pneumoniae*, and interactions with the human host. // *Exp Cell Res*, 2010. 316(8): p. 1408-14.

25 Dowell SF, Garman RL, Liu G et al. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. // *Clin Infect Dis* 2001; 32: 824–5.

26 Peerbooms PGH, Engelen MN, Stokman DAJ et al. Nasopharyngeal carriage of potential bacterial pathogens related to day care attendance, with special reference to the molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae*. // *J Clin Microbiol* 2002; 40 (8): 2832–36.

27 Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленская мед академия. 2005. 128 с.

28 Tan, T. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* // *Pediatrics*. 2002. Vol. 110, № 1. P. 1–6

29 O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Mulholland K, Levine OS, Cherian T. Burden of disease caused by

Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates // *Lancet*. 2009 Sep 12;374(9693):893-902.

30 Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, Diggle L, Gupta S, Maiden MC, Moxon ER, Crook DW, Peto TE. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children// *J Infect Dis*. 2006 Sep 1;194(5):682-8. Epub 2006 Jul 25.

31 Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al; Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. // *JAMA* 2001;285(13):1729–35.

32 Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), 2000. January 5, 2001 / Vol. 49 / Nos. 51 & 52 / Pg. 1153 – 1176.

33 Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Пневмококковая инфекция. Руководство по клинической вакцинологии, Москва, 2006.

34 Durando P, Alicino C, De Florentiis D, Martini M, Icardi G. Improving the protection against *Streptococcus pneumoniae* with the new generation 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. // *J Prev Med Hyg*. 2012 Jun;53(2):68-77.

35 Конъюгированная пневмококковая вакцина для иммунизации детей - рекомендации ВОЗ. // Педиатрическая фармакология 2007, т.4 - №5 – с.1-3

36 Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec* 2007; V.82: 93-104

37 Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения // *Журн. Педиатрическая фармакология*. - 2008. - Том 5. -№ 1.- С.28-33.

38 McIntosh, K. Community-acquired pneumonia in children. // *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 346, № 6. P. 429–437

39 Esposito S, Cohen R, Domingo JD, Pecurariu OF, Greenberg D, Heininger U, et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? // *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:e78–85

40 Principi N, Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. // *Thorax* 2011;66:815–22.

41 Esposito S, Principi N. Unsolved problems in the approach to pediatric community-acquired pneumonia. // *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:286–91.

42 Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. // *Influenza Other Respi Viruses* 2013;7:18–26.

43 Esposito S, Marchese A, Tozzi AE, Rossi GA, Da Dalt L, Bona G, et al. Bacteremic pneumococcal community-acquired pneumonia in children less than 5 years of age in Italy. // *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:705–10.

44 Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, Marchisio P, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in

children 2–5 years of age with community-acquired pneumonia. // *Clin Infect Dis* 2002;35:1345–52.

45 Restrepo M., Anzueto A. Severe Community-Acquired Pneumonia. // *Infect Dis Clin North Am.* 2009 Sep;23(3):503-520.

46 Yi-Chuan Huang, Yu-Huai Ho, Yu-Chia Hsieh, Hsiao-Chuan Lin, Kao-Pin Hwang, Luan-Yin Chang, Li-Min Huang. A 6-year Retrospective Epidemiologic Study of Pediatric Pneumococcal Pneumonia in Taiwan. *m J Formos Med Assoc* 2008;107(12):945–951.

47 Lutfiyya M., Henley E, Chang LF, Reyburn SW. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. // *Am Fam Physician.* 2006 Feb 1;73(3):442-50.

48 Pocket book of Hospital care for children. Geneva, WHO, 2005. P.72-80

49 Информационный бюллетень №178, Сентябрь 2014 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/ru/>

50 Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. // *Pediatrics.* 2006 Feb;117(2):425-32.

51 Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015 годы.

52 Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2008 году».

53 Prevnar. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc.; 2008

54 Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al; Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. // *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):187–95.

55 Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al; Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group. Efficacy of ninevalent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // *Lancet* 2005;365(9465):1139–46.

56 O'Brien KL, David AB, Chandran A, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, et al. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. // *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(1):71–3.

57 Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N; Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. // *N Engl J Med* 2003;349(14):1341–8.

58 Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. // *N Engl J Med* 2001;344(6):403–9.

59 O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. // *Lancet* 2003;362(9381):355–61.

60 De Carvalho Gomes H, Muscat M, Monnet DL, Giesecke J, Lopalco PL. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe, 2001-2007. // *Euro Surveill* 2009;14(12).

61 World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. // *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82(12):93–104.

62 Centers for Disease Control and Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine-worldwide, 2000–2008. *MMWR Morb Mortal // Wkly Rep* 2008;57(42):1148–51.

63 Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. // *Lancet* 2007;369(9559):389–96.

64 Gonzalez-Martinez F, Saavedra-Lozano J, Adrian J, Santos-Sebastian M, Chimenti-Camacho P, Navarro-Gomez ML, et al. S pneumoniae in invasive disease in children in the past 10 years: evolution of resistance and change in serotypes. Poster presented at: 27th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; June 9-13, 2009; Brussels, Belgium.

65 Tsigrelis C, Tleyjeh IM, Huskins WC, Lahr BD, Nyre LM, Virk A, Baddour LM. Incidence of invasive pneumococcal disease among children after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. // *Mayo Clin Proc.* 2009 Oct;84(10):871-5

66 De Wals P, Lefebvre B, Markowski F, Deceuninck G, Defay F, Douville-Fradet M, Landry M. Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. // *Vaccine.* 2014 Mar 14;32(13):1501-6.

67 Caierão J, Hawkins P, Santanna FH, da Cunha GR, d'Azevedo PA, McGee L, Dias C. Serotypes and Genotypes of Invasive Streptococcus pneumoniae Before and After PCV10 Implementation in Southern Brazil. // *PLoS One.* 2014 Oct 30;9(10):e111129.

68 Aguiar SI, Brito MJ, Horacio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J; Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012. // *Euro Surveill.* 2014 Mar 27;19(12):20750.

69 Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. // *JAMA* 2006;295(14):1668–74.

70 Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, Slack M, Ladhani SN, Miller E, Goldblatt D. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. // *Lancet Infect Dis.* 2014 Sep;14(9):839-46

71 Lindstrand A, Bennet R, Galanis I, Blennow M, Ask LS, Dennison SH, Rinder MR, Eriksson M, Henriques-Normark B, Ortqvist A, Alfvén T. Sinusitis and Pneumonia Hospitalization After Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. // *Pediatrics.* 2014 Nov 10. pii: peds.2013-4177

72 Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). // *Morbidity and mortality weekly report*. 2010; 59 (34): 1102-1106

73 Bocchini JA Jr et al. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). // *Pediatrics*, 2010, 126:186–190.

74 Joshua P. Metlay, Neil O. Fishman, Marshall Joffe, Paul H. Edelstein. Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults. // *Vaccine* 24 (2006) 468–475.

75 Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. // *N Engl J Med* 2003;348(18):1737–46.

76 Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, Parks DJ, Reasonover AL, Harker-Jones M, et al. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Alaska. // *J Infect Dis* 2004;190(11):2031–8.

77 Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease-United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(36):893–7.

78 Hammitt LL, Bruden DL, Butler JC, Baggett HC, Hurlburt DA, Reasonover A, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. // *J Infect Dis* 2006;193:1487–94.

79 Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al; Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. // *JAMA* 2005;294(16):2043–51.

80 Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. // *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:485–9.

81 Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. // *Pediatrics* 2004;113(3, pt 1):443–9.

82 World Health Organization. Cost-effectiveness thresholds. Switzerland: World Health Organization; 2009.

83 Lloyd A, Patel N, Scott DA, Runge C, Claes C, Rose M. Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. // *Eur J Health Econ* 2008;9:7–15.

- 84 Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. // *JAMA* 2000;283(11):1460–8.
- 85 Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. // *Lancet* 2007;369(9559):389–96.
- 86 Lebel MH, Kellner JD, Ford-Jones EL, Hvidsten K, Wang ECY, Ciuryla V, et al. A pharmaco-economic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada. // *Clin Infect Dis* 2003;36:259–68.
- 87 McIntosh EDG, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R, Lloyd A. Pneumococcal pneumonia in the UK-how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). // *Vaccine* 2005;23:1739–45.
- 88 Hubben GAA, Bos JM, Glynn DM, van der Ende A, van Alphen L, Postma MJ. Enhanced decision support for policy makers using a web interface to health-economic models—illustrated with a cost-effectiveness analysis of nation-wide infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. // *Vaccine* 2007;25:3669–78.
- 89 Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MAR, Lovoll O, Moller P, Pedersen MK, et al. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. // *Vaccine* 2006;24(29-30):5690–9.
- 90 Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, Knerer G, Gomez JA, Augustovski F, Pichon-Riviere A. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. // *Cost Eff Resour Alloc*. 2013 Aug 30;11(1):21.
- 91 Butler JRG, McIntyre P, MacIntyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. // *Vaccine* 2004;22:1138–49.
- 92 Sinha A, Constenla D, Valencia JE, O’Loughlin R, Gomez E, de la Hoz F, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. // *Pan Am J Public Health* 2008;24(5):304–12.
- 93 Isaacman DJ, Strutton DR, Kalpas EA, Horowicz-Mehler N, Stern LS, Casciano R, et al. The impact of indirect (herd) protection on the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. // *Clin Ther* 2008;30(2):341–57.
- 94 van de Vooren K, Duranti S, Curto A, Garattini L. Cost effectiveness of the new pneumococcal vaccines: a systematic review of European studies. // *Pharmacoeconomics*. 2014 Jan;32(1):29-45.
- 95 Sven Arne Silfverdala, Stefan Bergb, Claes Hemlinc, Iiro Jokinen. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in Sweden and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal vaccine. // *Vaccine* 27 (2009) 1601–1608.

96 Klok RM, Lindkvist RM, Ekelund M, Farkouh RA, Strutton DR. Cost-effectiveness of a 10- versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden. // *Clin Ther*. 2013 Feb;35(2):119-34.

97 Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, Knerer G, Gomez JA, Augustovski F, Pichon-Riviere A. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013 Aug 30;11(1):21. doi: 10.1186/1478-7547-11-21.

98 Castañeda-Orjuela C, Alvis-Guzmán N, Paternina AJ, De la Hoz-Restrepo F. Cost-effectiveness of the introduction of the pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Colombian population. // *Vaccine*. 2011 Oct 13;29(44):7644-50.

99 Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzmán JA, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, Fuentes CM; EPIVAC Study Group. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. // *BMC Infect Dis*. 2010 Mar 18;10:73.

100 Lin WJ, Lo WT, Chou CY, Chen YY, Tsai SY, et al. (2006) Antimicrobial resistance patterns and serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from children in Taiwan from 1999 to 2004. // *Diagn Microbiol Infect Dis* 56: 189–196.

101 Feikin DR, Klugman KP (2002) Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. // *Clin Infect Dis* 35: 547–555.

102 Jacobs MR, Good CE, Bajaksouzian S, Windau AR (2008) Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. // *Clin Infect Dis* 47: 1388–1395

103 Abedelmajeed Nasereddin, Issa Shtayeh, Asad Ramlawi, Nisreen Salman, Ibrahim Salem and Ziad Abdeen. *Streptococcus pneumoniae* from Palestinian Nasopharyngeal Carriers: Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance. // *PLoS One*. 2013; 8(12): e82047

104 Safari D., Kurniati N., Waslia L., Khoeri MM.1, Putri T., Bogaert D., Trzciński K. Serotype Distribution and Antibiotic Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Strains Carried by Children Infected with Human Immunodeficiency Virus. // *PLoS One*. 2014 Oct 24;9(10):e110526

105 Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. // *Lancet Infect Dis*. 2002 Jul;2(7):404-15.

106 Kumar KL., Ashok V., Ganaie F., Ramesh AC. Nasopharyngeal carriage, antibiogram & serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* among healthy under five children. // *Indian J Med Res*. 2014 Aug;140(2):216-20.

107 Marzouk M, Ferjani A, Bouafia N, Harb H, Ben Salem Y, Boukadida J. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of Invasive and Noninvasive Pneumococcal Isolates in Tunisia. // *Microb Drug Resist*. 2014 Sep 5.

108 Stephanie H. Factor, Leslye LaClaire, Melinda Bronsdon, Fleura Suleymanova, Gulbanu Altynbaeva, Bakhtiyar A. Kadirov, Uulkan Shamieva, Scott

F.Dowell, Anne Schuchat, Richard Facklam, Benjamin Schwartz, and Terence Chorba. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b Carriage, Central Asia. // *Emerg Infect Dis.* Sep 2005; 11(9): 1476–1479

109 Thomson J., Ambroggio L., Murtagh Kurowski E., Statile A, Graham C, Courter JD, Sheehan B, Iyer S, White CM, Shah SS. Hospital outcomes associated with guideline-recommended antibiotic therapy for pediatric pneumonia. // *J Hosp Med.* 2014 Sep 27.

110 Амиреев С.А., Бекшин Ж.М и др. Стандартные определения случаев и алгоритмы мероприятий при инфекционных болезнях: Практическое руководство, 2-е издание, дополненное. Алматы, 2014 - С. 444-453

111 Жоголев С.Д., Огарков П.И., Романчук С.А. и др. Применение пневмококковой вакцины у военнослужащих. Вирусные инфекции на пороге XXI века: эпидемиология и профилактика. 1999, С. 231.

112 Go E.S., Ballas Z.K. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta analysis. // *Journal of allergy and clinical immunology.* 1996; 98 (1): p. 205-215.

113 Костянова И.Е., Мейснер А.Ф., Аксенова В.А. и др. Опыт применения вакцин «Пневмо 23» и «Ваксигрипп» у инфицированных микобактериями туберкулеза детей из групп риска. Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. 2002; 1: стр.10-11.

114 С.Д.Жоголев, В.Д. Мосягин, В.У. Демидович. Эффективность применения пневмококковых вакцин в воинских коллективах. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* - 2003. - № 2. - С. 36-42

115 Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RA, Nohynek H, Riley ID, Makela H. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age // *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD004977. doi: 10.1002/14651858.CD004977.pub2.

116 Jennifer D. Loo, MPH, Laura Conklin, MD, Katherine E. Fleming-Dutra, MD, Maria Deloria Knoll, PhD, Daniel E. Park, MSPH, Jennifer Kirk, MSc, David Goldblatt, MBChB, PhD, Katherine L. O'Brien, MD, MPH, Cynthia G. Whitney, MD, MPH. Systematic Review of the Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine Dosing Schedules on Prevention of Pneumonia

117 Conklin L, Loo JD, Kirk J, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, Goldblatt D, O'Brien KL, Whitney CG. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children.

118 Pippa Scott, Anne W.S. Rutjes, Lilian Bermetz, Nadège Robert, Susana Scott, Tania Lourenço, Nicola Low. Pneumococcal conjugate vaccines: A systematic review of data from randomized controlled trials and observational studies of childhood schedules using 7-, 9-, 10- and 13-valent vaccines

119 Dagan R, Juergens C2, Trammel J3, Patterson S4, Greenberg D1, Givon-Lavi N1, Porat N1, Gurtman A4, Gruber WC4, Scott DA4. Efficacy of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Versus That of 7-Valent PCV (PCV7)

Against Nasopharyngeal Colonization of Antibiotic-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2015 Apr 1;211(7):1144-53. doi: 10.1093/infdis/jiu576. Epub 2014 Oct 29.

120 Grimprel E1, Laudat F, Patterson S, Baker SA, Sidhu MS, Gruber WC, Emini EA, Scott DA. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddlerdose to children immunized with PCV7 as infants // *Vaccine*. 2011 Dec 6;29(52):9675-83. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.10.012. Epub 2011 Oct 18.

121 Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, John TM, Layton H, Rollinson L, Pestridge S, Dymond S, Galiza E, Tansey S, Scott DA, Baker SA, Jones TR, Yu LM, Gruber WC, Emini EA, Faust SN, Finn A, Heath PT, Pollard AJ. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial // *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Dec;29(12):e80-90.

122 Amdekar YK, Lalwani SK, Bavdekar A, Balasubramanian S, Chhatwal J, Bhat SR, Verghese VP, Tansey SP, Gadgil D, Jiang Q, Pride M, Emini EA, Gruber WC, Scott DA. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):509-16. doi: 10.1097/INF.0b013e31827b478d.

123 Weckx LY, Thompson A, Berezin EN, de Faria SM, da Cunha CA, Pride M, Patterson S, Gruber WC, Emini EA, Scott DA; 012 Study Group. A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil. *Vaccine*. 2012 Dec 14;30(52):7566-72. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.040. Epub 2012 Oct 22.

124 Kennedy A., Basket M., Sheedy K. Vaccine attitudes, concerns, and information sources reported by parents of young children: results from the 2009 Health Styles survey // *Pediatrics*. — 2011. — № 127(1, suppl. 1). — P. 92-99.

125 Mills E., Jadad A.R., Ross C., Wilson K. Systematic review of qualitative studies exploring parental beliefs and attitudes toward childhood vaccination identifies common barriers to vaccination // *J. Clin. Epidemiol*. — 2005. — Vol. 58, № 11. — P. 1081-1088.

126 Brown K.F. Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: a systematic review / K.F. Brown, J.S. Kroll, M.J. Hudson, M. Ramsay, J. Green, S.J. Long, C.A. Vincent, G. Fraser, N. Sevdalis // *Vaccine*. — 2010. — Vol. 28, № 26. — P. 4235-4248.

127 Omer S.B. Vaccine refusal, mandatory immunization and the risks of vaccine-preventable diseases / S.B. Omer, D.A. Salmon, W.A. Orenstein, M.P. deHart, N. Halsey // *J. Medicine*. — 2009. — Vol. 360, № 19. — P. 1981-1988.

128 Kata A.A. A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the Internet // *Vaccine*. — 2010. — Vol. 28, № 7. — P. 1709-1716.\

129 Kim KH1, Jahan SA, Kabir E. J Hazard Mater. A review of diseases associated with household air pollution due to the use of biomass fuels. 2011 Aug 30;192(2):425-31. doi: 10.1016/j.jhazmat.2011.05.087. Epub 2011 Jun 2.

130 Kaplan C¹. Indoor air pollution from unprocessed solid fuels in developing countries. Rev Environ Health. 2010 Jul-Sep;25(3):221-42.

131 Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegli G; Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. Proc Am Thorac Soc. 2008 Jul 15;5(5):577-90. doi: 10.1513/pats.200707-100RP.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

<h1>СВИДЕТЕЛЬСТВО</h1> <p>о государственной регистрации прав на объект авторского права</p>	
№ <u>1822</u>	<u>3 октября 2014</u> г.
<p>Настоящим удостоверяется, что в Комитете по правам интеллектуальной собственности Министерства юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Выкопировочная карта по изучению распространенности пневмококковой инфекции и анкета для изучения социального статуса населения и оценки знаний о вакцинопрофилактике» (научное произведение), авторами которого по заявлению авторов являются Карибаева Индира Казбековна, Амиреев Сакен, Куатбаева Айнагул Мухановна, Нажмеденова Алтын Габдрешовна.</p> <p>По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 25 января 2013 года, принадлежат Карибаевой И.К., Амирееву С., Куатбаевой А.М., Нажмеденовой А.Г. и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.</p> <p>Запись в реестре за № <u>1822</u> от 3 октября 2014 года имеется.</p>	
 <p>СВИДЕТЕЛЬСТВО Председатель</p>	 <p>А.Естаев ИС 0013174</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Выкопировочная карта № _____

по изучению распространенности пневмококковой инфекции среди
больных до 5 лет с диагнозом пневмония
(2009-2010 гг. до вакцинации, 2011-2012 после вакцинации)

Мангистауская область

ВКО

Дети будут включаться в исследование при поступлении и соблюдении
следующих условий: возраст менее 5 лет, госпитализация, связанная с
развитием клиники пневмонии в течение 3 дней от начала заболевания

Дата заполнения « ____ » _____ 201__ г

Демографические данные

Ф.И.О. респондента _____

Пол М Ж

Дата рождения « ____ » _____ (число, месяц, год)

Возраст _____ лет

Адрес респондента:

Район _____ Улица _____
№ дома _____ № квартиры _____

Организованность Да Нет Если ДА

Клинические данные

Дата начала заболевания (первые симптомы) « ____ » _____ 20__ г; время
_____ час _____ мин

Госпитализирован Да Нет Если да, дата « ____ » _____ 20__ г;
время _____ час _____ мин, отделение

Диагноз при госпитализации _____

Диагноз окончательный

*Симптомы для
клинических случаев как
бронхит или пневмония:*

Geneva, WHO, 2005

дата и время

1. Температура

Да Нет Не известно

«__» _____
20__ г. __ ч __ мин

2. Максимальная температура

___ С°

3. Кашель и учащенное дыхание

Да Нет Не известно

«__» _____
20__ г. __ ч __ мин

4. Втяжение нижней части грудной клетки

Да Нет Не известно

«__» _____
20__ г. __ ч
__ мин

5. Влажные хрипы при аускультации

Да Нет Не известно

«__» _____
20__ г. __ ч
__ мин

6. Раздувание крыльев носа

Да Нет Не известно

«__» _____
20__ г. __ ч
__ мин

7. Кряхтящее дыхание

Да Нет Не известно

8. Притупление перкуторного звука

Да Нет Не известно

«__» _____
20__ г. __ ч
__ мин

Лабораторные данные

Исследован ли образец сыворотки крови	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не известно <input type="checkbox"/>	
Если ДА, дата взятия анализа		«__» _____ 20__ г. __ ч __ мин
Результаты тестирования		
Исследован ли образец мазка из зева	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не известно <input type="checkbox"/>	
Если ДА, дата взятия анализа		«__» _____ 20__ г. __ ч __ мин
Результаты тестирования		
Исследован ли образец мокроты	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не известно <input type="checkbox"/>	«__» _____ 20__ г. __ ч

		МИН
Если ДА, дата взятия анализа		«__» ____ 20__ г. __ ч МИН
Результаты тестирования		

Рентгенография органов грудной клетки _____

Сопутствующие заболевания _____

Осложнения	
Острая дыхательная недостаточность	<input type="checkbox"/>
Экссудативный плеврит	<input type="checkbox"/>
ИТШ	<input type="checkbox"/>
ДВС синдром	<input type="checkbox"/>
Отек легких	<input type="checkbox"/>
Пневмоторакс	<input type="checkbox"/>
Гнойный менингит	<input type="checkbox"/>

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Құрметті респондент!

Сіздің қолыңызда С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің докторанты құрастырған сауалнама.

Сауалнаманы жүргізудің негізгі мақсаты халықтың әлеуметтік жағдайын зерттеу және халықтың вакцинамен алдын алу туралы білімін бағалау.

Осыған байланысты, Сізден бірнеше сұраққа жауап беруіңізді өтінеміз. Сізден алынған барлық ақпарат құпия сақталады.

Сауалнаманы толтыру 5-10 минут уақытыңызды алады.

Сұрауға қатысқаныңыз үшін Сізге алдын ала ризашылығымызды білдіреміз!

Сауалнаманы толтыру күні « ____ » _____ 201__ж.

Респонденттің қолы _____

Бос графаларды қолмен толтырыңыз, жауаптар вариантын «V» белгілеңіз

1. Жасыңыз (толық жыл) _____

2. Отбасылық жағдайыңыз

- некеде
- жесір
- ажырасқан
- некеде ешқашан болмаған

3. Біліміңіз

- аяқталмаған орташа
- орта
- арнайы орта
- жоғары

4. Қызметіңіз (қазіргі уақытта)

- жұмысшы
- үй шаруасындағы әйел (жұмыссыз)
- қызметші
- кәсіпкер
- өзге _____ (көрсетіңіз)

5. Баланың аты-жөні _____

6. Баланың туған күні _____

7. Сіздің жанұяңыздың соңғы айдағы жалпы табысы

- ақша тамаққа әрең жетеді
- ақша тамаққа жетеді, ал киім сатып алуға - жоқ
- тамаққа, киімге және ұсақ тұрмыстық техникаға ақша жетеді
- ақша ірі тұрмыстық техникаға жетеді
- үй сатып алудан басқаға, ақша барлығына жетеді
- материалдық қиындықтар жоқ

8. Тұрғын-үй жағдайы:

- жақсы жабдықталған пәтер
- үйдегі ыңғайлылықтармен жеке үй
- ауладағы ыңғайлылықтармен жеке үй
- өзге _____ (көрсетіңіз)

9. Балаңызды еміздіңіз ба

Ия Жоқ

10. Емізген жағдайда қай уақытқа дейін

- 3 айға дейін
- 6 айға дейін
- 1 жасқа дейін
- басқа _____

11. Соңғы 12 айда балаңыздың денсаулығына байланысты, орташа Сіз медициналық көмекке қаншалықты жиі қаралдыңыз?

- апта сайын
- сайын
- кварталына 1 рет
- жарты жылда 1 рет
- жылына бір рет
- қаралған жоқпын
- өзге _____ (көрсетіңіз)

12. Пневмония жайында білесіз бе?

Ия Жоқ Білмеймін

13. Пневмония жайында қандай ақпарат көздерінен білдіңіз?

- Дәрігерден
- Газеттен
- Интернеттен
- Басқа _____

14. Балаңыз пневмонияға қарсы егу алды ма?

Ия Жоқ Білмеймін

15. Пневмонияға қарсы егуге деген көзқарасыңыз қандай?

- Оң
- Теріс
- Білмеймін

16. Сіздің пікіріңіз бойынша, пневмонияға қарсы егу жұмыстарын жүргізу қажет пе?

- Ия
- Жоқ
- Білмеймін
- Басқа _____

Сауалнамаға қатысқандығыңыз үшін рахмет!

Уважаемый респондент!

Вы держите в руках анкету, составленную докторантом из Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова (Алматы).

Основной целью исследования является изучение социального статуса населения и оценка знаний населения о вакцинопрофилактике.

Вся информация, которую Вы о себе сообщаете, является строго конфиденциальной.

Заполнение анкеты займет у Вас 5-10 минут.

Заранее благодарю Вас за участие в опросе!

Дата заполнения анкеты « ____ » _____ 201__ г.

Подпись респондента _____

Свободные графы заполните от руки, варианты ответов отметить «V»

1. Ваш возраст (полных лет) _____

2. Семейное положение

- замужем
- вдова
- разведена
- никогда не состояла в браке

3. Образование

- незаконченное среднее
- среднее
- среднее специальное
- высшее

4. Род занятий (в настоящее время):

- рабочая
- домохозяйка (безработная)
- служащая
- предприниматель
- другое _____ (указать)

5. Ф.И.О. ребенка _____

6. Дата рождения ребенка _____

7. Общий доход Вашей семьи за последний месяц

- денег с трудом хватает на питание
- на питание денег хватает, а на покупку одежды - нет
- денег хватает на питание, одежду и мелкую бытовую технику
- денег хватает на крупную бытовую технику
- денег хватает на всё, кроме приобретения недвижимости
- материальных затруднений не испытываем

8. Жилищные условия:

- благоустроенная квартира
- частный дом с удобствами в доме
- частный дом с удобствами во дворе
- другие

9. Грудное вскармливание

- Да Нет

10. Если да, до какого возраста

- до 3 месяцев
- до 6 месяцев
- до 1 года
- другое _____

11. Как часто Вам приходилось обращаться за медицинской помощью в связи с состоянием здоровья ребенка за последние 12 месяцев?

- еженедельно
- ежемесячно
- 1 раз в квартал
- 1 раз в полгода
- 1 раз в год
- не обращался
- другое _____ (указать)

12. Знаете ли Вы что такое пневмония?

- Да Нет Не знаю

13. Из каких источников Вы узнали о пневмонии?

- От врача
- Из газет
- Интернет
- Другое _____

14. Вакцинировался ли Ваш ребенок против пневмонии?

- Да Нет Не знаю

15. Как Вы относитесь к вакцинопрофилактике против пневмонии

- Положительно
- Отрицательно
- Ничего не знаю

16. По Вашему мнению, есть ли необходимость применения вакцины против пневмонии

- Да
- Нет
- Не знаю
- Другое _____

Спасибо за участие в опросе!

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

КАРТА УЧЕТА ПРИВИТЫХ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ № _____

I. Индивидуальные данные

Ф.И.О. _____

Дата рождения _____

ИИН _____

Пол _____ Возраст на начало вакцинации _____

Адрес проживания _____

II. Информация о месте получения вакцины против пневмококковой инфекции

Место проведения вакцинации _____

III. Информация об иммунизации *Первая вакцинация*

Наименование вакцины _____

Дата введения _____ Серия _____

Доза 0,5 мл Способ введения внутримышечно

Срок годности _____

Реакции и осложнения ДА _____ НЕТ _____

Если «ДА», то указать

Местные реакции Да Нет

Покраснение Да Нет

Уплотнение Да Нет

Болезненность Да Нет

Повышение температуры Да Нет

- Раздражительность Да Нет
- Сонливость Да Нет
- Расстройство сна Да Нет
- Рвота Да Нет
- Диарея Да Нет
- Снижение аппетита Да Нет

Вторая вакцинация

Наименование вакцины _____

Дата введения _____ Серия _____

Доза 0,5 мл Способ введения *внутримышечно*

Срок годности _____

Реакции и осложнения ДА _____ НЕТ _____

Если «ДА», то указать

- Местные реакции Да Нет
- Покраснение Да Нет
- Уплотнение Да Нет
- Болезненность Да Нет
- Повышение температуры Да Нет
- Раздражительность Да Нет
- Сонливость Да Нет
- Расстройство сна Да Нет
- Рвота Да Нет
- Диарея Да Нет

Снижение аппетита Да Нет

Ревакцинация

Наименование вакцины _____

Дата введения _____ Серия _____

Доза 0,5 мл Способ введения внутримышечно

Срок годности _____

Реакции и осложнения ДА _____ НЕТ _____

Если «ДА», то указать

Местные реакции Да Нет

Покраснение Да Нет

Уплотнение Да Нет

Болезненность Да Нет

Повышение температуры Да Нет

Раздражительность Да Нет

Сонливость Да Нет

Расстройство сна Да Нет

Рвота Да Нет

Диарея Да Нет

Снижение аппетита Да Нет

Ф.И.О. медицинского работника, проводившего вакцинацию против пневмококковой инфекции _____