

УДК [614.47:579.862.1]:616.24-002(574)

## ОЦЕНКА ПРОГРАММЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В МАНГИСТАУСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

© 2015 г. <sup>1</sup>И. К. Кармбаева, <sup>1</sup>Г. Е. Аимбетова, <sup>1</sup>С. А. Амиев, <sup>1</sup>Л. Т. Ералиева, <sup>1</sup>А. Д. Кызаева,  
<sup>1</sup>А. А. Аканов, <sup>1</sup>К. А. Тулебаев, <sup>1</sup>Б. С. Турдалиева, <sup>2-4</sup>А. М. Гржибовский

<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан;

<sup>2</sup>Норвежский институт общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; <sup>3</sup>Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия; <sup>4</sup>Международный казахско-турецкий университет им. Х. А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан

Пневмония – одна из основных причин младенческой смертности в Казахстане, в 2008 году она составила 31,5 % от всех летальных исходов среди детей до года. В 2010 году Казахстан стал первой страной СНГ, где вакцинация против пневмококковой инфекции была введена в национальный календарь профилактических прививок. Мангистауская область была одной из двух областей, где с 1 декабря 2010 года проводится вакцинация пневмококковой вакциной, сертифицированной ВОЗ и содержащей 13 серотипов пневмококков. В исследовании анализируется количество случаев госпитализации по поводу пневмонии; длительность госпитализации; время от момента обращения за медицинской помощью до госпитализации до и после введения программы вакцинации. Проанализированы все истории болезни госпитализированных с диагнозом пневмония детей 0–5 лет за период 2009–2012 годов. Динамика количества госпитализаций, длительность госпитализации и время от обращения до госпитализации оценивались с помощью многомерной отрицательной биномиальной регрессии, множественной линейной регрессии и многомерной бинарной логистической регрессии соответственно. Все результаты (коэффициенты регрессии –  $\beta$  и отношения шансов – ОШ) представлены с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Выявлено уменьшение количества госпитализаций на 22 (95 % ДИ: 6–38) % в 2011 и 33 (95 % ДИ: 16–49) % в 2012 году по сравнению с 2009-м. Статистически значимых различий в сроках госпитализации ( $\beta = 0,28$ ; 95 % ДИ: –0,06; 0,64) и времени от обращения за медицинской помощью до госпитализации (ОШ =1,0; 95 % ДИ: 0,8–1,2) до и после введения вакцинации выявлено не было. Результаты исследования демонстрируют значительное снижение количества госпитализированных случаев пневмонии у детей 0–5 лет, что свидетельствует об эффективности программы вакцинации против пневмококковой инфекции, проводимой в регионе.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция, вакцина ПСВ-13, пневмония, дети 0–5 лет, Казахстан

## ASSESSMENT OF THE PNEUMOCOCCAL VACCINATION PROGRAMME IN MANGISTAU REGION, KAZAKHSTAN

<sup>1</sup>I. K. Karibayeva, <sup>1</sup>G. Aimbetova, <sup>1</sup>S. Amireev, <sup>1</sup>L. Yeraliyeva, <sup>1</sup>A. Kyzayeva, <sup>1</sup>A. A. Akanov,  
<sup>1</sup>K. A. Tulebayev, <sup>1</sup>B. S. Turdaliyeva, <sup>2-4</sup>A. M. Grjibovski

<sup>1</sup>National Kazakh Medical University named after. S. D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan; <sup>2</sup>Department of International Public Health, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; <sup>3</sup>International School of Public Health, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; <sup>4</sup>Department of Preventive Medicine, International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

Pneumonia is one of the main contributors to infant mortality in Kazakhstan. In 2010, Kazakhstan became the first former Soviet republic introduced pneumococcal vaccine into the national immunization scheme. Mangistau region was one of the two first regions where the vaccination became routine from 1 December 2010 using a WHO certified PCV-13 vaccine. The aims of this study were: 1) to assess the number of hospitalizations of children aged 0-5 years for pneumonia in the region before and after introduction of vaccination programme; 2) to compare duration of hospital stay of children with pneumonia before and after introduction of vaccination programme and 3) to compare time between the first visit to medical services and hospitalization of children with pneumonia before and after introduction of vaccination programme. Data to answer these three research questions were analyzed using multivariable negative binomial regression, multiple linear regression and multivariable logistic regression, respectively. All coefficients and odds ratios (OR) are presented with 95 % confidence intervals (CI). We observed a significant reduction of the number of cases of pneumonia by 22 (95 % CI: 6-38) % in 2011 and by 33 (95 % CI: 16-49) % in 2012 compared to 2009. No changes in the duration of hospital stay ( $\beta = 0.28$ ; 95 % CI: –0.06; 0.64) or the number of days (0-6 vs. 7 days or more) between the first contact with the healthcare system (OR = 1.0; 95 % ДИ: 0.8-1.2) and hospitalization were found. Our results suggest that the introduction of vaccination against pneumococcal infection contributed to the overall reduction of the number of cases of pneumonia among children aged 0-5 years in Mangistau region, Kazakhstan.

**Keywords:** pneumococcal infection, PCV-13 vaccine, pneumonia, children 0-5 years, Kazakhstan

### Библиографическая ссылка:

Кармбаева И. К., Аимбетова Г. Е., Амиев С. А., Ералиева Л. Т., Кызаева А. Д., Аканов А. А., Тулебаев К. А., Турдалиева Б. С., Гржибовский А. М. Оценка программы вакцинации против пневмококковой инфекции в Мангистауской области Республики Казахстан // Экология человека. 2015. № 3. С. 32–39.

Karibayeva I. K., Aimbetova G., Amireev S., Yeraliyeva L., Kyzayeva A., Akanov A. A., Tulebayev K.A., Turdaliyeva B.S, Grjibovski A. M. Assessment of the Pneumococcal Vaccination Programme in Mangistau Region, Kazakhstan. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 3, pp. 32-39.

Основными причинами смертности детей до 5 лет во всем мире являются пневмонии, малярия, диареи и неонатальные проблемы. Пневмония – ведущая причина смертности детей до 5-летнего возраста. Основными возбудителями пневмоний у детей являются *Streptococcus pneumoniae* (20–60 % случаев), *Mycoplasma pneumoniae* (5–50 %), *Chlamydia pneumoniae* (5–15 %), *Chlamydia trachomatis* (3–10 %), *Haemophilus influenzae* (в 3–10 % случаев), *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и др.) (3–10 %), *Staphylococcus aureus* (3–10 %), *Streptococcus pyogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii* и некоторые другие [2, 3, 9, 13].

Пневмококковая инфекция, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно является причиной 1,6 млн смертельных случаев в мире, причем половина из них приходится на детей. Пневмококковые пневмонии чаще возникают у детей до 5 лет (особенно до 2 лет), в группе риска находятся также взрослые старше 65 лет [2, 5]. 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 [4, 5, 17].

Мерами профилактики пневмоний, по данным ВОЗ, являются вакцинация, исключительно грудное вскармливание и уменьшение загрязнения воздуха внутри помещений. В целях профилактики заболеваний, вызванных пневмококком, во многих развитых странах 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. Пневмококковая конъюгированная вакцина Превенар-7 применяется с возраста 2 месяца, входящие в нее 7 серотипов охватывают 75–84 % штаммов пневмококков. Вакцина содержит следующие серотипы: 6В, 18С, 4, 9V, 14, 19F, 23F. Тринадцативалентная вакцина Превенар-13 включает 13 серотипов, вызывающих в настоящее время у детей в США 63 % инвазивных форм заболеваний, в том числе 19А, а также серотипы 1, 3, 4, 5 и 7F, частые при инвазивных заболеваниях [8].

Недавний анализ, проведенный ВОЗ, показал, что вакцинация против пневмококковой инфекции способна предотвратить до 262 000 смертей среди детей от 3 до 72 месяцев. Если всех детей вакцинировать согласно календарю прививок, то можно предотвратить до 407 000 смертей в год [22]. В 2008 году в Центре по контролю и профилактике заболеваний было подсчитано, что глобальное использование пневмококковой вакцины может предотвратить от 5,4 до 7,7 млн случаев смерти детей до 5 лет к 2030 году [11].

Эпидемиологическая эффективность различных видов пневмококковых вакцин была продемонстрирована как в развитых, так и развивающихся странах [7, 10, 12, 18, 21]. Кроме того, во многих странах была показана выраженная экономическая эффективность вакцинации от пневмококковой инфекции [14–16, 20].

Сокращение случаев смерти детей в возрасте до 5 лет является одним из приоритетных направлений для системы здравоохранения Республики Казахстан. В 2008 году в Казахстане было зарегистрировано 33 774 случая заболевания пневмонией детей в возрасте до 5 лет. Общая численность случаев смерти детей до 5 лет в 2008 году составила 8 225 детей, из них от пневмонии умерло около 1,5 тыс. детей. Согласно официальным данным, пневмония занимает первое место среди причин смертности детей до года в Республике Казахстан [6].

Для достижения целей по снижению смертности населения и улучшению здоровья граждан нашей страны была разработана Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2011–2015 годы «Саламатты Қазақстан» [1]. С целью снижения заболеваемости детей до 5 лет пневмонией на 50 %, а смертности на 20 % была внедрена в Национальный календарь прививок вакцинация детей против пневмококковой инфекции. В настоящее время в Казахстане 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. Плановая вакцинация против пневмококковой инфекции внедряется поэтапно с включением 14 областей с 2010 по 2015 год. В Мангистауской области программа вакцинации была начата 1 декабря 2010 года, однако исследований эффективности проводимой программы до настоящего времени опубликовано не было.

В данном исследовании были поставлены следующие цели:

1. Оценить динамику госпитализаций детского населения с пневмонией в Мангистаускую областную детскую больницу в период 2009–2012 годов.
2. Оценить длительность нахождения в стационаре до и после введения программы вакцинации в Мангистауской области.
3. Оценить время от момента обращения за медицинской помощью до госпитализации до и после введения программы вакцинации.

#### Методы

Мангистауская (ранее называлась Мангышлакской) область располагается на юго-западе Казахстана с административным центром в г. Актау (до 1991 г. Шевченко). Площадь области составляет 165,6 тыс. км<sup>2</sup> (6,1 % территории Казахстана). Область граничит с Туркменистаном на юге и с Узбекистаном на востоке. Население области составляет 575,9 тыс. чел. (2013), большинство (89,5 %) из которых – этниче-

ские казахи. В области добывается около 25 % нефти Казахстана, а г. Актау является «морскими воротами» Казахстана. В областном центре проживает более трети населения области (183, 3 тыс. чел.).

В ходе исследования проанализированы истории болезни всех детей в возрасте 0–5 лет, которые были госпитализированы с диагнозом пневмония в Мангистауской области в период 2009–2012 годов. При установлении данного диагноза госпитализация детей обязательна, поэтому выборочную совокупность можно считать сплошной. Поскольку программа вакцинации против пневмококковой инфекции была введена 1 декабря 2010 года, мы считали при анализе данных годы 2009 и 2010 как годы сравнения (референтная группа), а годы 2011 и 2012 – как годы, в которые программа работала. Программа вакцинации, реализуемая в регионе, проводится по схеме «3+1» в 2, 4, 6 и в 12–15 месяцев.

Изучение клинической картины пневмонии у детей в Мангистауской области являлось целью другого исследования, поэтому в данной работе клинические данные не использовались. В качестве зависимых переменных для ответа на задачи 1, 2 и 3 использовали общее количество госпитализаций, длительность госпитализации и время от обращения за медицинской помощью до госпитализации. В качестве независимых переменных и потенциальных конфаундеров в модели вводились следующие признаки: возраст и пол ребенка, проживание в городской или сельской местности, нахождение на грудном вскармливании в анамнезе, рождение в результате преждевременных (до 37 полных недель) или срочных родов, а также месяц и день госпитализации. Последние две переменные были введены для оценки сезонности и внутринедельной вариативности госпитализаций.

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 нескольких 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).

Основной независимой переменной была переменная «год», которую представляли в моделях в виде вспомогательных дихотомических переменных (dummy variable). В качестве референтной категории при оценке динамики использовали первый год наблюдения.

Предварительный анализ показал наличие избыточной дисперсии зависимой переменной, поэтому предпочтение было отдано отрицательному биномиальному регрессионному анализу, 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 Мангистауской области, 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 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 Гауссова (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 Гауссова (определено по критерию Колмогорова – Смирнова,  $p < 0,001$  для обеих групп), поэтому в качестве описательной статистики применяли медианы и квартили. Для сравнения сроков задержки начала лечения до и после введения вакцинации применяли непарный критерий Стью-

дента, 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 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 многомерного логистического регрессионного анализа. Для всех переменных рассчитывались ОШ с 95 % ДИ. Независимые переменные вводились в модель одномоментно методом форсированного ввода.

Все расчеты проводились с использованием пакета статистических программ STATA 13.0 (STATAInc, TX, USA). Исследование было одобрено этическим комитетом Национального казахского медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы.

**Результаты**

За период с 2009 по 2012 год зарегистрированы 1 383 госпитализации, причем если в 2009 году их было 375, то в 2012-м это число уменьшилось до 289. При выборе математической модели для анализа данных было показано убедительное преимущество отрицательного биномиального регрессионного анализа над регрессионным анализом Пуассона как на основании графической информации (рис. 1), так и на основании информационных критериев AIC и BIC (табл. 1).

Таблица 1  
Результаты соответствия имеющимся данным модели Пуассона и отрицательной биномиальной регрессионной модели

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

Результаты применения отрицательной биномиальной регрессионной модели представлены в табл. 2. Различий между количеством госпитализаций в 2009 и 2010 годах обнаружено не было, однако

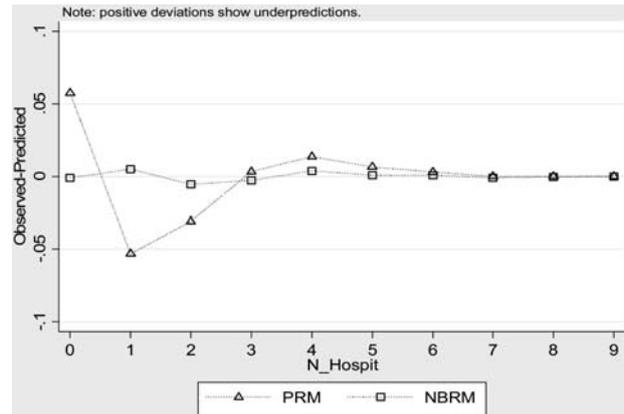


Рис. 1. Сравнение соответствия имеющимся данным модели Пуассона (PRM) и отрицательной биномиальной регрессионной модели (NBRM)

как в 2011, так и в 2012-м было зафиксировано статистически значимо меньшее количество госпитализаций по сравнению с 2009 годом (на 22,3 и 33,1 % соответственно). Также было выявлено

Таблица 2  
Скорректированные различия в количестве случаев госпитализации детей с пневмонией в областную детскую больницу г. Мангистау по сравнению с референтными категориями

Фактор*	β	p	95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Год				
2010	0,04	0,608	-0,11	0,19
2011	-0,22	0,006	-0,38	-0,06
2012	-0,33	<0,001	-0,49	-0,16
День недели				
Вторник	-0,05	0,590	-0,23	0,13
Среда	-0,18	0,063	-0,38	0,01
Четверг	-0,11	0,239	-0,30	0,07
Пятница	-0,12	0,234	-0,31	0,07
Суббота	-0,71	<0,001	-0,94	-0,49
Воскресенье	-0,73	<0,001	-0,96	-0,51
Месяц				
Февраль	-0,23	0,057	-0,48	0,01
Март	-0,55	<0,001	-0,80	-0,31
Апрель	-0,42	<0,001	-0,65	-0,18
Май	-0,37	0,002	-0,60	-0,14
Июнь	-0,90	<0,001	-1,15	-0,65
Июль	-1,04	<0,001	-1,31	-0,77
Август	-1,08	<0,001	-1,39	-0,78
Сентябрь	-1,13	<0,001	-1,44	-0,81
Октябрь	-0,77	<0,001	-1,03	-0,50
Ноябрь	-0,33	0,003	-0,55	-0,11
Декабрь	-0,06	0,589	-0,28	0,16

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

статистически значимо меньшее количество госпитализаций в субботу (на 71,5 %) и воскресенье (73,8 %) по сравнению с рабочими днями (понедельник был взят за референтную категорию). С марта по ноябрь было статистически значимо меньше госпитализаций, чем в январе (см. коэффициенты в табл. 2). Коэффициенты регрессионной модели следует умножить на 100 %, и это число будет показывать, на сколько процентов количество госпитализаций в указанный год, месяц и день отличалось от количества госпитализаций в годы, дни и месяцы, взятые за категории сравнения (2009 год, понедельник, январь соответственно).

Срок госпитализации до и после введения программы вакцинации 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 ( $t_{1380} = -1,822$ ,  $p = 0,069$ ). Многомерная линейная регрессионная модель объясняет всего 3,4 % всей вариабельности сроков госпитализации ( $R^2 = 0,034$ ), но является статистически значимой ( $F_{6,1365} = 8,06$ ,  $p < 0,001$ ).

Как и непарный критерий Стьюдента, многомерный линейный регрессионный анализ не выявил значимых различий в сроке госпитализации до и после введения программы вакцинации. Дети из сельских районов в среднем находились в стационаре на 0,7 дня больше, чем дети из городов. Дети в возрасте от 0 до 2 лет

Таблица 3

Результаты многомерного линейного анализа с длительностью госпитализации в виде зависимой переменной

Фактор	$\beta$	$p$	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Константа	8,42	<0,001	7,12	9,71
Вакцинация				
До введения	0	Референтная категория		
После введения	0,28	0,114	-0,06	0,64
Место жительства				
Сельская местность	0,70	<0,001	0,35	1,06
Город	0	Референтная категория		
Возраст ребенка				
0–2 года	0,83	0,001	0,32	1,35
3–5 лет	0	Референтная категория		
Пол ребенка				
Мужской	0,20	0,270	-0,15	0,56
Женский	0	Референтная категория		
Гестационный возраст при рождении				
37 недель и более	0	Референтная категория		
До 37 недель	-0,24	0,327	-0,73	0,24
Грудное вскармливание				
Да	-1,76	0,002	-2,86	-0,66
Нет	0	Референтная категория		

находились в стационаре в среднем на 0,8 дня дольше, чем дети в возрасте 3–5 лет. Дети на грудном вскармливании в среднем находились в стационаре на 1,8 дня меньше, чем дети на искусственном вскармливании. Различий в сроках госпитализации по полу ребенка и срочности родов (в срок / преждевременные) выявлено не было. Все коэффициенты регрессии с 95 % ДИ представлены в табл. 3.

Значимых различий во времени до госпитализации до и после введения вакцинации выявлено не было ( $t_{925} = -1,925$ ,  $p = 0,075$ ). Критерий Манна – Уитни показал похожий результат ( $p = 0,780$ ) о невозможности отклонения нулевой гипотезы. Многомерный логистический регрессионный анализ также не выявил статистически значимых различий во времени от обращения до госпитализации между периодами до и после вакцинации (табл. 4), а также влияния прочих независимых переменных на исход. Коэффициент детерминации модели по Nagelkerke составил 0,4 %.

Таблица 4

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа со временем 7 и более дней между обращением за медицинской помощью и госпитализацией в роли зависимой переменной

Фактор	$\beta$	$p$	ОШ	95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Вакцинация					
До введения	-0,004	0,975	1,00	0,80	1,24
После введения	0	-	1	Референтная категория	
Место жительства					
Сельская местность	-0,001	0,991	1,00	0,80	1,24
Город	0	-	1	Референтная категория	
Возраст ребенка					
0–2 года	0,001	0,993	1,00	0,73	1,37
3–5 лет	0	-	1	Референтная категория	
Грудное вскармливание					
Да	0,228	0,518	1,26	0,63	2,51
Нет	0	-	1	Референтная категория	
Гестационный возраст при рождении					
37 недель и более	0,223	0,153	1,25	0,92	1,70
До 37 недель		-		Референтная категория	
Пол ребенка					
Мужской	-0,119	0,288	0,89	0,71	1,11
Женский	0	-	1	Референтная категория	
Константа	-0,435	0,290	0,65		

### Обсуждение результатов

Настоящее исследование является первым исследованием, направленным на оценку эффективности программы вакцинации в Мангистауской области Казахстана. Результаты свидетельствуют об уменьшении количества детей, госпитализированных с пневмонией, на 22 % уже на следующий год после введения программы вакцинации и на 33 % еще через год. В то же время мы не выявили изменений в длительности госпитализации и в количестве дней между обращением за медицинской помощью и госпитализацией. Если первое может свидетельствовать об эффективности вакцины, то второе и третье свидетельствует о не изменившейся клинической картине госпитализируемых случаев, а также не изменившейся клинической настороженности медицинского персонала при обращаемости пациентов в изучаемой возрастной категории с симптомами пневмонии.

Учитывая, что основной результат о снижении количества госпитализаций по причине пневмоний основан на анализе абсолютного числа случаев, а не интенсивных показателей, к нему следует относиться с осторожностью, так как снижение абсолютного числа госпитализаций может быть обусловлено, помимо уменьшения количества случаев заболевания по причине эффективности вакцины, снижением общего количества детского населения области по причине как миграции, так и естественной убыли населения, а также изменением правил госпитализации детей с пневмонией. Однако демографическая ситуация в Мангистауской области характеризуется в последнее десятилетие устойчивым приростом населения за счет как увеличения рождаемости, так и уменьшения смертности. Благодаря устойчивому экономическому развитию региона за счет нефтегазового сектора область также является привлекательной для миграции и имеет положительный миграционный баланс.

Наши данные, говорящие о снижении абсолютного количества случаев пневмонии у детей 0–5 лет на 33 % через 2 года после введения вакцины, скорее недооценивают эффективность вакцинации, чем переоценивают. За указанный период также не было изменений в рекомендациях по показаниям к стационарному лечению пневмонии у детей данной возрастной группы. Таким образом, наши расчеты убедительно свидетельствуют об эффективности программы вакцинации против пневмококковой инфекции в Мангистауской области Казахстана. Выявленное снижение количества госпитализаций несколько уступает показателям эффективности, полученным в исследованиях других стран [10, 12, 21], что может объясняться не только различиями в дизайне исследований, но и тем фактом, что в Мангистауской области вакцинация только началась и не все дети на момент окончания исследования получили все дозы вакцины. Отсроченное исследование может выявить более выраженный эффект вакцинации на заболе-

ваемость пневмонией, чем обнаруженный в нашем исследовании. Эффективность вакцинации также зависит от этиологии пневмоний в регионе. Так, чем выше доля пневмоний, вызываемых пневмококками, тем выше ожидается эффективность вакцины. Возбудители пневмонии случаев, вошедших в данное исследование, неизвестны.

Помимо выраженного снижения общего количества случаев пневмонии была выявлена четкая сезонность и внутринеделная вариабельность госпитализации детей 0–5 лет по причине пневмонии. В субботу и воскресенье было госпитализировано в среднем на 71 и 73 % меньше детей, чем в понедельник. Статистически значимых различий в количестве госпитализированных детей по понедельникам и другим дням недели выявлено не было. Количество госпитализаций в зимние месяцы было значимо больше, чем в осенние, весенние и летние, что типично для большинства регионов мира.

Учитывая, что данная работа посвящена оценке результатов внедрения программы вакцинирования против пневмококковой инфекции в одной из первых областей, где такая программа была внедрена, подобные исследования необходимо проводить и в других регионах Казахстана, где вакцинация началась позднее. В дальнейшем объединение данных всех областей, а также городов Астана и Алматы в единый массив с последующим его анализом позволит оценить эффективность внедрения программы вакцинации против пневмококковой инфекции на национальном уровне.

#### Выводы:

1. Результаты свидетельствуют об уменьшении количества детей, госпитализированных с пневмонией, на 22 % уже на следующий год после введения программы вакцинации и на 33 % еще через год.
2. Длительность нахождения в стационаре детей 0–5 лет с диагнозом пневмония до и после введения программы вакцинации в Мангистауской области не изменилась.
3. Время от момента обращения за медицинской помощью до госпитализации до и после введения программы вакцинации не изменилось.

#### Список литературы

1. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «СаламаттыҚазақстан» на 2011–2015 годы : Указ Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года № 1113. URL: [http://online.zakon.kz/document/?doc\\_id=30861087](http://online.zakon.kz/document/?doc_id=30861087) [дата обращения: 17.12.2014]
2. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / под ред. Г. А. Самсыгиной. М. : Миклош, 2006. С. 187–250.
3. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний : руководство для практикующих врачей в 2 кн. / под общ. ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володина, Г. А. Самсыгиной. М. : Литтерра, 2007. С. 451–468.
4. Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов на тему «Бремя пневмококковых заболеваний в России» // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8, № 2. С. 104 – 109.

5. 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 педиатрии. 2010. Т. 9, № 1. С. 54–61.

6. Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2008 году». Астана, 2009.

7. Aguiar S. I., Brito M. J., Horacio A. N., Lopes J. P., 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. Vol. 27. P. 20750.

8. American Academy of Pediatrics. 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. Vol. 126. P. 186–190.

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

10. Caierão J., Hawkins P., Santanna F. H., da Cunha G. R., d'Azevedo P. A., McGee L., Dias C. Serotypes and Genotypes of Invasive Streptococcus pneumoniae Before and After PCV10 Implementation in Southern Brazil // PLoS One. 2014. Vol. 30. e111129.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine-worldwide, 2000–2008. MMWR Morb Mortal // Wkly Rep. 2008. Vol. 57. P. 1148–1151.

12. 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. Vol. 32. P. 1501–1506.

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

14. Lebel M. H., Kellner J. D., Ford-Jones E. L., et al. A pharmaco-economic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 36. P. 259–268.

15. Lieu T. A., Ray G. T., Black S. B. et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children // JAMA. 2000. Vol. 283. P. 1460–1468.

16. Lloyd A., Patel N., Scott D. A., 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. Vol. 9. P. 7–15.

17. Ndlangisa K. M., du Plessis M., Wolter N., de Gouveia L., Klugman K. P., 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. Vol. 9. e107666.

18. Poehling K. A., Talbot T. R., Griffin M. R., Craig A. S., Whitney C. G., Zell E. et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 1668–1674.

19. Robinson K. A., Baughman W., Rothrock G., Barrett N. L., 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. Vol. 285. P. 1729–1735.

20. Sinha A., Levine O., Knoll M. D., Muhib F., Lieu T. A. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 389–396.

21. Tsigrelis C., Tleyjeh I. M., Huskins W. C., Lahr B. D., Nyre L. M., Virk A., Baddour L. M. 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. Vol. 84. P. 871–875.

22. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper // Wkly Epidemiol Rec. 2007. Vol. 82. P. 93–104.

## References

1. Gosudarstvennaya programma razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan «SalamattyKazakhstan» na 2011–2015 gody : Ukaz Prezidenta Respubliki Kazakhstan ot 29 noyabrya 2010 goda № 1113 [State programme of development to the healthcare in the Republic of Kazakhstan “SalamattyKazakhstan” 2011-2015. Edict of the President of Kazakhstan #1113 from 29 November 2010]. URL: [http://online.zakon.kz/document/?doc\\_id=30861087](http://online.zakon.kz/document/?doc_id=30861087) [accessed: 17.12.2014]

2. Infektsii respiratornogo trakta u detey rannego vozrasta [Early childhood respiratory infections]. Eds: Samsygina G. A. Moscow, Miklosh Publ., 2006, pp. 187-250.

3. Ratsional'naya farmakoterapiya detskikh zabolevaniy: rukovodstvo dlya praktikuyuschih vrachey v 2 knigah [Rational pharmacotherapy pediatric diseases: practical recommendations for clinicians]. Eds: Baranov A. A., Volodina N. N., Samsygina G. A. Moscow, Litterra, 2007, pp. 451-468.

4. Recommendations of session of the experts on the topic “Burden of pneumococcal diseases in Russia”. Voprosy sovremennoy terapii [Issues of contemporary pediatrics]. 2009, 8, pp. 104-109. [in Russian]

5. Sidorenko S. V., Lobzin Y. V., Kharit S. M., Koroleva I. S., Tatchenko V. K. Pneumococcal infection and its prevention - epidemiological review of the situation in the world and in Russia. Voprosy sovremennoy terapii [Issues of contemporary pediatrics]. 2010, 9, pp. 54-61. [in Russian]

6. Health of the population of the Republic of Kazakhstan and activities of healthcare institutions in 2008. Astana, 2012.

7. Aguiar S. I., Brito M. J., Horacio A. N., Lopes J. P., 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, 27, p. 20750.

8. American Academy of Pediatrics. 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, pp. 186-190.

9. Buckingham S. C. Incidence and etiologies of complicated pneumonic effusion in children 1996-2001. Pediatr. Infect. Dis. J. 2003, 22, pp. 499-504.

10. Caierão J., Hawkins P., Santanna F. H., da Cunha G. R., d'Azevedo P. A., McGee L., Dias C. Serotypes and Genotypes of Invasive Streptococcus pneumoniae Before and After PCV10 Implementation in Southern Brazil. PLoS One. 2014, 30, e111129.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine-worldwide, 2000-2008. *MMWR Morb Mortal. Wkly Rep.* 2008, 57, pp. 1148-1151.

12. 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, 32, pp. 1501-1506.

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

14. Lebel M. H., Kellner J. D., Ford-Jones E. L., et al. A pharmaco-economic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 36, pp. 259-268.

15. Lieu T. A., Ray G. T., Black S. B., et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA.* 2000, 283, pp. 1460-1468.

16. Lloyd A., Patel N., Scott D. A., 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, pp. 7-15.

17. Ndlangisa K. M., du Plessis M., Wolter N., de Gouveia L., Klugman K. P., 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, 9, e107666.

18. Poehling K. A., Talbot T. R., Griffin M. R., Craig A. S., Whitney C. G., Zell E., et al. Invasive pneumococcal disease

among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2006, 295, pp. 1668-1674.

19. Robinson K. A., Baughman W., Rothrock G., Barrett N. L., 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, pp. 1729-1735.

20. Sinha A., Levine O., Knoll M. D., Muhib F., Lieu T. A. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet.* 2007, 369, pp. 389-396.

21. Tsigrelis C., Tleyjeh I. M., Huskins W. C., Lahr B. D., Nyre L. M., Virk A., Baddour L. M. 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, 84, pp. 871-875.

22. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007, 82, pp. 93-104.

#### Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – старший советник Норвежского института общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; директор Архангельской международной школы общественного здоровья СГМУ, г. Архангельск; профессор Международного казахско-турецкого университета, г. Туркестан, Казахстан.

Адрес: Nasjonalt folkehelseinstitutt, Pb 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway

Тел.: +47 22048319, +47 45268913; +7 9214717053  
e-mail: andrej.grjibovski@gmail.com