

О.А. Белецкая¹, Ю.Н. Горбатов², А.Н. Шмаков³, Н.Ю. Ишалина⁴, Т.Ю. Ивлева⁵, Н.В. Кухтинова³

- ¹ Отдел родовспоможения и организации специализированной помощи детскому населению мэрии г. Новосибирска, Российская Федерация
- ² Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина, Российская Федерация
- ³ Новосибирский государственный медицинский университет, Российская Федерация
- ⁴ Детская городская клиническая больница № 4 им. Гераськова, Новосибирск, Российская Федерация
- ⁵ Городская детская поликлиника № 2, Новосибирск, Российская Федерация

Эффективность применения 7-валентной пневмококковой вакцины для профилактики пневмококковой инфекции у детей г. Новосибирска из групп риска

Контактная информация:

Кухтинова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии НГМУ
 Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: (383) 223-67-21, e-mail: natalya_kuhtinov@mail.ru
 Статья поступила: 18.03.2013 г., принята к печати: 25.04.2013 г.

С целью профилактики заболеваемости и детской смертности в 2011 г. за счет средств муниципального бюджета г. Новосибирска осуществлена вакцинация 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной 116 детей двух групп риска: больных с бронхолегочной дисплазией и врожденными пороками сердца в возрасте от 6 мес до 5 лет. Из 116 наблюдаемых обеих групп внебольничную пневмонию в анамнезе перенесли 16 (14%), что в 22 раза превышает заболеваемость указанной патологией среди детей региона в целом. Годовое динамическое наблюдение показало значимое снижение заболеваемости внебольничными пневмониями в группах риска: с 16/116 (14%) до 1/75 (1%) ($p = 0,006$). Среди вакцинированных детей не зарегистрировано ни одного случая инвазивных пневмококковых инфекций, у 87,5% привитых снизилась общая заболеваемость. Частота общих поствакцинальных реакций средней степени тяжести составила 1,8%, частота местных реакций — 0,9%. Других неблагоприятных явлений в поствакцинальном периоде отмечено не было. Таким образом, проведенная на территории Новосибирска вакцинация против пневмококковой инфекции детей, входящих в группу риска фатальных осложнений, доказала высокую эффективность и безопасность используемой вакцины.

Ключевые слова: дети, пневмококковая вакцина, бронхолегочная дисплазия, врожденный порок сердца.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 123–126)

O.A. Beletskaya¹, Yu.N. Gorbatykh², A.N. Shmakov³, N.Yu. Ishalina⁴, T.Yu. Ivleva⁵, N.V. Kukhtinova³

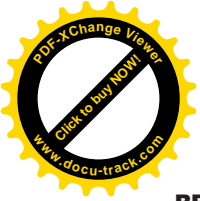
- ¹ Department of Obstetrics and Organization of Specialized Medical Care to Children of the Novosibirsk City Administration, Russian Federation
- ² E.N. Meshalkin Novosibirsk Scientific Research Institute of Blood Circulation Disorders, Russian Federation
- ³ Novosibirsk State Medical University, Russian Federation
- ⁴ Geras'kov Children Municipal Clinical Hospital №4, Novosibirsk, Russian Federation
- ⁵ Municipal Children Out-Patient Clinic №2, Novosibirsk, Russian Federation

Efficacy of Usage of Pneumococcal 7-valent Vaccine in Prophylaxis of Pneumococcal Infection in Novosibirsk Children from Risk Groups

In order to prevent children morbidity and mortality 116 children aged from 6 months to 5 years from 2 risk groups (1 — with bronchial-pulmonary dysplasia and 2 — with congenital heart defects) were vaccinated with pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in 2011 at the expense of municipal budget. Among 116 children from both groups 16 (14%) have had community-acquired pneumonia, which is 22 times higher than in general children population in this region. Dynamic 1-year follow-up showed significant decrease of community-acquired pneumonia prevalence in risk groups: from 16/116 (14%) to 1/75 (1%) ($p = 0,006$). There were no cases of invasive pneumococcal infections among vaccinated children and in 87,5% of them the general morbidity decreased. The frequency of moderate general post-vaccinal reactions was 1,8%, topical reactions — 0,9%. There were no other side effects during post-vaccinal period. Thereafter, the vaccination against pneumococcal infection performed in Novosibirsk in children with risk of fatal complications showed high efficacy and safety of the used vaccine.

Key words: children, pneumococcal vaccine, bronchial-pulmonary dysplasia, congenital heart defect.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (2): 123–126)



ВВЕДЕНИЕ

Streptococcus pneumoniae является причиной около 14,5 млн тяжелых заболеваний и 826 тыс. смертей среди детей в возрасте от 1 до 59 мес жизни ежегодно [1–3]. Данные о распространенности пневмококковых инфекций, а также носительстве *S. pneumoniae* среди населения разных возрастных групп в странах мира значительно варьируют: от 10 до 1000 на 100 тыс. населения [4]. По данным Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области, в 2009–2010 гг. заболеваемость внебольничными пневмониями составила 6,9–6,4 случая на 1000 детей в возрасте до 14 лет, из них 59% — это пневмонии у детей первых 2 лет жизни. Проведенные в регионе исследования продемонстрировали этиологическую роль *S. pneumoniae* в возникновении бактериальных осложнений в группе пациентов с atopической астмой в 48% случаев, с неатопической астмой — в 85%, среди детей с рецидивирующим бронхитом — в 97% [5, 6]. 2-кратное микробиологическое исследование подтвердило хроническое носительство *S. pneumoniae* в носоглотке у 31% участников исследования [7, 8]. Пневмококковые инфекции при носительстве *S. pneumoniae* развиваются при аспирации возбудителя в нижние дыхательные пути с развитием бронхита и/или пневмонии, а также при проникновении пневмококка в синусные пазухи или среднее ухо. При нарушении барьерной функции слизистых оболочек развиваются наиболее тяжелые, инвазивные пневмококковые инфекции, когда пневмококк попадает в исходно стерильные жидкости и ткани организма, приводя к бактериемии, менингиту, плевриту, эмпиеме или другим осложнениям пневмонии, а также к сепсису. Наиболее уязвимой категорией детей для возникновения грозных, часто фатальных осложнений являются пациенты с такими фоновыми заболеваниями, как врожденные пороки сердца с гиперволемией малого круга кровообращения, бронхолегочная дисплазия, сахарный диабет, туберкулез [9]. Необходимость активной иммунизации этих больных против пневмококка не вызывает сомнений. В то же время в условиях, когда пневмококковая вакцина не входит в Национальный календарь, эта группа детей нуждается в специальных программах поддержки.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения 7-валентной пневмококковой вакцины для профилактики пневмококковой инфекции у детей групп риска, проживающих в Новосибирске.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В 2011 г. за счет средств муниципального бюджета г. Новосибирска была осуществлена вакцинация 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар (PCV7) 116 детей 2 групп риска — с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и врожденными пороками сердца (ВПС) — в возрасте от 6 мес до 5 лет (табл. 1).

Выбор для селективной вакцинации именно этих пациентов основывался на том, что за период 2009–2010 г.

в Новосибирске родилось 350 детей с массой тела менее 1500 г, из них остались в живых 316. Это свидетельствует о высоком качестве работы акушерской, неонатальной и педиатрической службы. В 2011 г. в Новосибирске родилось 455 недоношенных детей, из них 174 с очень низкой и экстремально низкой массой тела. По данным статистики, в Новосибирске ежегодно регистрируется не менее 70 новых случаев БЛД. Лечение указанной категории больных на территории региона крайне затратно: средняя стоимость выхаживания одного такого ребенка составляет не менее 300 тыс. руб. и может доходить до 1 млн руб. Именно поэтому чрезвычайно важной задачей является сохранение здоровья каждого ребенка на первом году жизни с тем, чтобы усилия педиатров-неонатологов и большие материальные вложения не были растрочены впустую.

Среди патологических состояний у глубоко недоношенных детей ведущее место занимают респираторные расстройства, требующие длительной вентиляции легких и кислородотерапии. Закономерным исходом такого объема лечения является формирование БЛД, частота которой у критически недоношенных детей составляет 80% [10]. Прогрессирующее развитие морфологических, иммуногенных и функциональных нарушений респираторной системы при БЛД обуславливает высокую летальность в данной группе пациентов уже на первом году жизни — 40% [11]. У 20% детей, рожденных недоношенными, сохраняются патологические изменения со стороны легких и в старшем возрасте, что в дальнейшем ведет к инвалидности вследствие формирования хронической обструктивной болезни легких [12]. Инфекции нижних дыхательных путей являются причиной повторных госпитализаций и непосредственной причиной смерти детей с БЛД.

В первой группе детей, помимо основной патологии (БЛД), вакцинированные дети имели в анамнезе следующие заболевания: гипоплазия легкого ($n = 3$), обструктивный бронхит ($n = 3$), коклюш ($n = 2$), муковисцидоз ($n = 1$), пневмоторакс после пневмонии ($n = 1$), ателектаз после пневмонии ($n = 1$), atopический дерматит ($n = 1$), хроническое канюленосительство в результате двустороннего пареза голосовых связок и рубцового стеноза гортани ($n = 1$).

Второй значимой группой пациентов с высокой степенью риска тяжелого течения пневмококковых инфекций являются дети с ВПС. Ежегодно в Новосибирске рождается около 100 детей с различными ВПС: 50% из них требуется оперативное лечение на первом году жизни, а 25% — в первые 3 мес жизни. Возрастающий уровень профессионализма кардиохирургической службы г. Новосибирска позволяет проводить коррекцию врожденных пороков развития даже у глубоко недоношенных детей [13]. Дети с ВПС, особенно раннего возраста, имеют большую предрасположенность к инфекциям нижних дыхательных путей в связи с особенностями гемодинамики (гиперволемиа и гипертензия малого круга кровообращения). В 65% случаев пневмонии у таких детей возникают уже в первые мес жизни, в большинстве случаев неоднократно, и протекают крайне тяжело, требуют длительного лечения в условиях стационара, назначения дорогостоящей анти-

Таблица 1. Характеристика пациентов, вакцинированных против пневмококковой инфекции на территории г. Новосибирска в 2011 г.

| Основное заболевание | Возрастная группа | | | |
|--------------------------|-------------------|----------|---------|-------|
| | 6–12 мес | 1–2 года | 2–5 лет | Всего |
| Бронхолегочная дисплазия | 15 | 14 | 13 | 42 |
| Врожденный порок сердца | 22 | 31 | 21 | 74 |
| Всего | 37 | 45 | 34 | 116 |

бактериальной, заместительной терапии высокодозными иммуноглобулинами, и нередко приводят к декомпенсации порока и летальному исходу до операции [14].

Из всех детей, прооперированных на первом году жизни по поводу ВПС, инфекции нижних дыхательных путей возникли у 15–25% в ближайшие месяцы после выписки пациентов из кардиохирургического стационара, несмотря на блестящий результат проведенной хирургической коррекции.

У 20 детей были зарегистрированы множественные пороки развития: атрезия пищевода, ложная диафрагмальная грыжа, макростомия, атрезия двенадцатиперстной кишки, врожденная окклюзионная гидроцефалия, расщелины мягкого и твердого неба, врожденный вывих бедра, парез купола диафрагмы, агенезия почки.

Указанные пороки развития сочетались с ВПС: стеноз аортального клапана ($n = 3$), гипоплазия дуги аорты ($n = 2$), общий артериальный проток ($n = 4$), тетрада Фалло ($n = 2$), дефект межжелудочковой перегородки ($n = 30$), дефект межпредсердной перегородки ($n = 21$), правостороннее сердце ($n = 1$), атрезия клапанов легочной артерии ($n = 4$), транспозиция магистральных сосудов ($n = 1$), клапанный стеноз легочной артерии ($n = 3$), коарктация аорты ($n = 3$). Сопутствующая патология в данной группе была представлена следующими состояниями: атопический дерматит, детский церебральный паралич, идиопатическая гемолитическая анемия, кохлеарный имплант, синдром Денди–Уокера, синдром Дауна, эпилепсия, вторичный хронический пиелонефрит. В анамнезе у детей отмечены: герпетический менингит, тромбоэмболический инсульт, кохлеарная имплантация.

Из 116 наблюдаемых пациентов обеих групп внебольничную пневмонию перенесли 16 (14%) человек, что в 22 раза превышает заболеваемость данной патологией среди детей региона в целом.

Таким образом, вакцинация была проведена пациентам со сложной клинической картиной как по основному заболеванию, так и по коморбидным состояниям. Более того, часть из них имели поствакцинальные осложнения в анамнезе: холодный абсцесс после БЦЖ ($n = 1$), общая реакция на введение АКДС ($n = 5$). Зачастую в повседневной практике у врачей различных специальностей возникает опасение о возможности проведения безопасной и эффективной вакцинации в данной группе, что служит причиной необоснованных медицинских отводов.

Методы исследования

В ходе реализации проекта чаще всего проводилась моновакцинация. Однако, учитывая хорошую совместимость Превенара, было осуществлено и совместное введение препаратов у 20 детей, что составило 17% от общего числа вакцинированных (табл. 2).

Статистическая обработка данных

Анализ результатов проводили с использованием пакета программ «SPSS 5.0». Частоту выявленных изменений сравнивали по t -критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поствакцинальный период у подавляющего числа привитых протекал гладко. Были зарегистрированы:

- общие реакции средней степени тяжести (повышение температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$ в первые 2 сут после введения вакцины) у 2 детей (1,8%);
- местная реакция (инфильтрат диаметром 2 см в течение 3 сут) у 1 ребенка (0,9%).

Таблица 2. Варианты комбинаций вакцинных препаратов при одновременном введении с 7-валентной пневмококковой вакциной

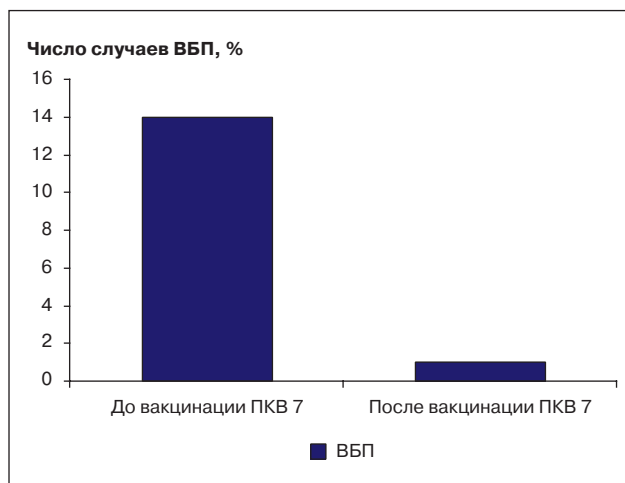
| Комбинации вакцинных препаратов | Число наблюдений |
|--------------------------------------|------------------|
| Превенар + ХИБ | 8 |
| Превенар + вакцина против гепатита В | 4 |
| Превенар + Пентаксим | 1 |
| Превенар + Инфанрикс | 1 |
| Превенар + ОПВ | 4 |
| Превенар + ИПВ | 2 |
| Всего | 20 |

Примечание. ХИБ — вакцина против гемофильной инфекции типа b, ОПВ — ослабленная полиоэвакцина, ИПВ — инактивированная полиоэвакцина.

Других неблагоприятных явлений в поствакцинальном периоде отмечено не было.

Для оценки эффективности вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций среди детей групп риска было проведено 2 активных телефонных опроса родителей с интервалами 6 и 12 мес после введения 7-валентной пневмококковой вакцины. Через 6 мес после опроса были доступны родители 116 пациентов (100% от общего числа вакцинированных), через 12 мес — 75 (65%). В качестве критериев оценки использовали возникновение документированной медицинским учреждением внебольничной пневмонии, острого среднего отита, менингита, а также случаи острых респираторных инфекций, госпитализации (за исключением плановой хирургической коррекции пороков), потребность в антибиотиках, субъективную удовлетворенность родителями результатами вакцинации («ребенок стал болеть реже») (рис.). Через 6 мес динамического наблюдения в группе привитых детей случаев заболевания инвазивными пневмококковыми инфекциями не отмечалось. У 87,5% детей снизилась заболеваемость острыми респираторными инфекциями (табл. 3). Через 12 мес наблюдения в группе вакцинированных детей зафиксирован 1 случай внебольничной пневмонии (см. рис.; табл. 4), которая характеризовалась на рентгенограмме наличием

Рис. Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями у детей групп риска по развитию пневмококковых инфекций в условиях применения 7-валентной пневмококковой вакцины



Примечание. ВБП — внебольничные пневмонии, ПКВ 7 — 7-валентная пневмококковая вакцина.

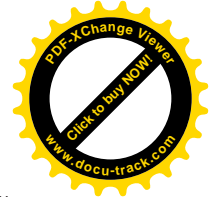
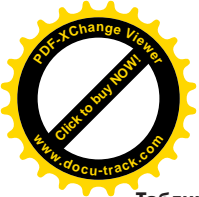


Таблица 3. Эффективность профилактики пневмококковых инфекций среди детей групп риска через 6 мес после вакцинации 7-валентной пневмококковой вакциной ($n = 116$)

| Критерий | Бронхолегочная дисплазия, n (%) | Врожденный порок сердца, n (%) | Всего, n (%) |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Ретроспективная оценка эффективности вакцинации | 42 (100) | 74 (100) | 116 (100) |
| Внебольничная пневмония | 0 | 0 | 0 |
| Острый средний отит | 1 (2) | 0 | 1 (0,8) |
| Менингит | 0 | 0 | 0 |
| Госпитализация | 4 (10) | 0 | 4 (3) |
| Потребность в антибиотиках | 11 (26) | 10 (14) | 21 (18) |
| Субъективная удовлетворенность родителей результатами вакцинации | 38 (90) | 74 (100) | 116 (96) |

Таблица 4. Эффективность профилактики пневмококковых инфекций среди детей групп риска через 12 мес после вакцинации 7-валентной пневмококковой вакциной ($n = 75$)

| Критерий | Бронхолегочная дисплазия, n (% в группе) | Врожденный порок сердца, n (% в группе) | Всего, n (%) |
|--|--|---|----------------|
| Ретроспективная оценка эффективности вакцинации | 35 (100) | 41 (100) | 76 (100) |
| Внебольничная пневмония | 0 | 1 (2,4) | 1 (1,3) |
| Острый средний отит | 1 (2,8) | 0 | 1 (1,3) |
| Менингит | 0 | 0 | 0 |
| Госпитализация | 2 (5,7) | 0 | 2 (2,6) |
| Потребность в антибиотиках | 7 (20) | 6 (14,6) | 13 (17) |
| Субъективная удовлетворенность родителей результатами вакцинации | 29 (83) | 36 (87,8) | 65 (87) |

двусторонних неомогенных инфильтратов и протекала мягко. В клиническом анализе крови отсутствовал нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, что позволило трактовать этиологию данного процесса как вирусную. Годовое динамическое наблюдение дало возможность констатировать значимое снижение заболеваемости внебольничными инфекциями в группах риска: с 16/116 (14%) до 1/75 (1%), ($p = 0,006$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- O'Brien K. L., Wolfson L. I., Henkle E., Henkle E., Deloria-Knoll M., McCall N., Lee E., Mulholland K., Levine O. S., Cherian T. Burden of diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* in children: global estimates. *Lancet*. 2009; 374: 983–902.
- Sliman KL., Daniels L., Garediner M. Acquisition of *Streptococcus pneumoniae* and nonspecific morbidity in infants and their families: a cohort study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 121–127.
- Syriyänen R. K., Auranen K. I., Leino T. M., Kilpi T. M., Makela P. H. Pneumococcal otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 1801–1806.
- Mackenzie G. A., Leach A. J., Carapetis J. R., Fisher J., Morris P. S. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of respiratory bacterial pathogens in children and adults: cross-sectional surveys in a population with high rates of pneumococcal disease. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 304.
- Koukhtinova N. V., Lentze M. J., Schmitt-Grohe S., Schmidt S. M., Jatón K. The role of infections in exacerbation of atypical, nonatypical asthma and recurrent bronchitis in children. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (Suppl. 48): 273.
- Кухтинова Н. В., Кротов С. А., Кротова В. А., Гавалов С. М. Роль пневмококковой инфекции в развитии инфекций дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 10 (2): 22–27.
- Пинегина Ю. В. Особенности течения внебольничной пневмонии, уровень носительства и резистентности пневмококков у детей. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск*. 2009. 23 с.
- Кухтинова Н. В., Кондюрина Е. Г. Эпидемиологические особенности пневмококковой инфекции нижних дыхательных путей у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненная на территории Новосибирска вакцинация против пневмококковой инфекции детей, входящих в группу риска фатальных осложнений, позволила добиться достоверного снижения уровня заболеваемости пневмококковой инфекцией, отсутствия ассоциированной летальности. Вакцина Превенар подтвердила свою высокую эффективность и безопасность.

и обструктивным бронхитом. *Уральский медицинский журнал*. 2011; 07 (85): 93–97.

- Harboe Z. B., Thomsen R. W., Riis A., Valentiner-Branth P., Christensen J. J., Lambertsen L., Krogfelt K. A., Konradsen H. B., Benfield T. L. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6 (5): e1000081.
- Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. The Official Statement of the American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 356–396.
- Prevention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener. Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ). *AWMF-Leitlinien-Register*. Nr. 024/014.
- Gasior N., David M., Millet V., Reynaud-Gaubert M., Dubus J. C. Adult respiratory sequelae of premature birth. *Rev. Mal. Respir.* 2011; 28 (10): 1329–1339.
- Синельников Ю. С., Горбатов Ю. Н., Горбатов А. В., Иванов С. М., Стрельникова М. С., Чашин О. В., Прохорова Д. С., Литасова Е. Е. Хирургическое лечение коарктации с гипоплазией дистального отдела дуги аорты у новорожденных. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011; 3: 9–12.
- Khoshnood B., Lelong N., Houyel L., Thieulin A. C., Jouannic J. M., Magnier S., Delezoide A. L., Magny J. F., Rambaud C., Bonnet D., Goffinet F. EPICARD Study Group. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart*. 2012; [Epub ahead of print].