

Р.О. Моїсеєнко, Л.І. Чернишова, А.В. Бондаренко, Ф.І. Ланій, І.С. Сичова (Київ)

## ОРГАНІЗАЦІЯ МОНІТОРИНГУ ЕФЕКТИВНОСТІ ВПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ ВАКЦИН

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Вперше проведено дослідження ефективності (effectiveness) імунопрофілактики з використанням методу «випадок–контроль». Вивчено ефективність Ніб-вакцинації, яка була введена до національного календаря України в 2006 р., у профілактиці рентгенологічно підтвердженої пневмонії у дітей віком до 2 років. Групу «випадок» склали 188 дітей, госпіталізованих до дитячих стаціонарів міст Києва і Дніпропетровська з рентгенологічно підтвердженим діагнозом «Пневмонія». До групи «контроль» увійшло 735 дітей аналогічного віку. Проаналізовано вакцинальний статус дітей обох груп. Показано високу ефективність Ніб-вакцинації в запобіганні пневмонії серед дітей до 2 років: 3 дози – VE 56% (95% CI 26–73). Після введення Ніб-вакцинації знизився показник смертності дітей до 1-го року від інвазивних захворювань у 1,5–2 рази.

**Ключові слова:** діти, вакцинація, Ніб-вакцина, ефективність імунізації, метод «випадок–контроль».

Світовий досвід свідчить, що вакцинація є найбільш ефективним засобом у боротьбі з інфекційними захворюваннями. На сьогодні існують вакцини від 40 інфекцій. Найбільша кількість інфекцій, від яких щеплення є обов'язковим, – у США, де вакцинують проти 17 інфекцій. До національного календаря України входить 10 інфекцій, проти яких проводиться щеплення за віком (наказ МОЗ України № 595). Введення імунізації проти *Haemophilus influenzae type b* (Ніб) інфекції запроваджено до календаря щеплень в Україні наприкінці 2006 р. (3 дози на першому році життя і 1 доза на другому). При введенні нових вакцин важливо оцінити ефективність імунізації.

Вакцинопрофілактика оцінюється за 3 групами критеріїв: показник охоплення щеплюванням, рівень імунологічної або клінічної ефективності (efficacy) та епідеміологічна ефективність (effectiveness).

Показник охоплення щепленням дає змогу опосередковано оцінити стан популяційного імунітету [2]. Об'єктивними критеріями якості вакцинного препарату, а також стану захищеності колективу проти того чи іншого захворювання є показники імунологічної (клінічної) та епідеміологічної ефективності.

Імунологічна ефективність вакцини й ефективність імунізації як профілактичного заходу – різні поняття. В англійській літературі імунологічна ефективність називається efficacy, епідеміологічна – effectiveness [5]. Під імунологічною ефективністю прийнято розуміти властивість препарату викликати імунну відповідь у щепленого, під ефективністю імунізації – різницю в захворюваності у групі щеплених

і нещеплених осіб [1;3]. Імунологічна ефективність відповідає на питання: «Чи працює вакцина?», епідеміологічна – «Чи захищає щеплення людей?» [4;9;11].

Імунологічна ефективність останнім часом перевіряється при виконанні контрольованих досліджень 2-ї або 3-ї фаз клінічних випробувань нової вакцини. За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), масові серологічні дослідження можуть проводитись з метою удосконалення тактики імунопрофілактики. Наприклад, під час недавнішого спалаху захворюваності на кір (2006–2007 рр.) в Україні серологічні дослідження показали високий відсоток сприйнятливих осіб віком 17–30 років, що спонукало до проведення додаткової імунізації проти кору в цьому віці.

Для оцінки епідеміологічної ефективності використовуються як «когортні» дослідження, так і метод «випадок–контроль». Останній застосовується при оцінці ефективності вакцинації в групах осіб (на окремих територіях), де зареєстровано випадки відповідних захворювань. Кожний випадок захворювання порівнюється індивідуально за ознакою щеплення з відповідними випадками неза захворювання в осіб, ідентичних за віком, статтю, умовами проживання тощо [8;12;13]. Метод «випадок–контроль» використовується для оцінки ефективності Ніб-вакцинації для профілактики рентгенологічно підтверджених пневмоній у деяких країнах [6;7].

В Україні оцінка ефективності вакцинації з використанням методу «випадок–контроль», який вважається найбільш доказовим методом, не проводилася.

**Мета роботи** – визначити необхідність продовження щеплень проти Ніб-інфекції на підставі оцінки сучасними методами ефективності імунізації.

### Матеріали та методи

Для оцінки ефективності Ніб-вакцинації в попередженні пневмоній обрано найбільш доказовий метод «випадок–контроль». У випадок включали дітей віком до 2 років, яких госпіталізували з діагнозом «Пневмонія» і які за віком могли отримати щеплення проти Ніб-інфекції. Для кожного випадку підбирали чотири дитини також віку ( $\pm 14$  днів), які знаходились на обліку в тій самій поліклініці, що й випадок. Відбір дітей проводився в 7 лікарнях м. Києва і 4 лікарнях м. Дніпропетровська, де найбільше госпіталізується дітей з пневмоніями. При підозрі на пневмонію всім дітям проводилося рентгенологічне обстеження органів грудної клітини. Для кожного пацієнта з групи «випадок» і контрольних дітей збирався вакцинальний анамнез. Дослідження охопило період: квітень 2007 р. – червень 2009 р.

До групи досліджень включено 188 випадків рентгенологічно підтвердженої пневмонії та 735 контрольних для них дітей.

Підрховано співвідношення шансів (Odds ratio) виникнення рентгенологічно підтвердженої пневмонії у вакцинованих серед «випадків» порівняно з парними за віком дітьми (контролі). Ефективність Ніб-вакцинації у попередженні рентгенологічно підтвердженої пневмонії оцінено як 1 – (Odds ratio для вакцинації) [10].

Прийнято, що різниця в показниках не є випадковою, якщо рівень значущості  $p < 0,05$ , тобто вірогідність відсутності різниці в захворюваності двох груп спостереження не перевищила 5%. Для більш точної оцінки коефіцієнта епідеміологічної ефективності вакцинації визначено його довірчий інтервал (CI). При цьому коефіцієнт епідеміологічної ефективності не може бути меншим за нижню довірчу границю. Це дає змогу стверджувати, що в інших дослідженнях вакцинації будуть отримані аналогічні результати.

Для визначення впливу Ніб-вакцинації на смертність від інвазивних захворювань у дітей до 1 року вивче-

но дані офіційної статистики МОЗ України щодо абсолютної кількості та показників смертності у дітей віком до 1 року від пневмонії, септицемії та гнійного менінгіту на 10 000 живих новонароджених за 2004–2008 рр.

Дослідження ухвалено етичним комітетом МОЗ України.

### Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі досліджень оцінки ефективності імунізації проти Ніб-інфекції в попередженні важких пневмоній (рентгенологічно підтверджених) методом «випадок–контроль» виникли деякі проблеми, які потребували удосконалення організаційних підходів. По-перше, і клініцисти, і рентгенологи не завжди однаково підходять до діагнозу «Пневмонія», часто відмічається гіпердіагностика пневмонії. Навіть важкий бронхіт – це частіше вірусна інфекція, і, очевидно, що вакцинація проти Ніб не може запобігти цим захворюванням. Включення таких дітей до групи випадків пневмонії може змінити результати дослідження. По-друге, при підборі дітей для групи контролю іноді вибирали четверо–п'ятеро дітей, а з них чотирьох залишали з кращим вакцинальним статусом, що також могло вплинути на отримання об'єктивних результатів.

Для уніфікації підходів до рентгенологічного діагнозу пневмонії використовували єдине визначення випадку (рекомендації ВООЗ). Це був пацієнт, на рентгенологічному знімку якого видно ділянки інфільтрації або плевральний випіт за висновком двох експертів (рентгенолог, педіатр). У випадку неспівпадіння висновків двох спеціалістів рентгенограму оцінював третій незалежний спеціаліст. Для єдиного підходу оцінки рентгенограм проведено тренінги експертом ВООЗ для клініцистів і рентгенологів лікарень, які були залучені в дослідження.

При виборі дітей до групи контролю спочатку знаходили 10 дітей відповідного віку з поліклініки, де спостерігалися пацієнти, які захворіли на пневмонію (випадок). З цього списку методом випадкової вибірки (кластерний метод) відбирали 4 контрольних дітей.

Таблиця  
Ефективність *Haemophilus influenzae type b* кон'югованої вакцини проти рентгенологічно підтвердженої пневмонії

Схема вакцинації	Odds ratio (95% довірчий інтервал) <sup>a</sup>	VE (95% довірчий інтервал) <sup>b</sup>
1 чи 2 дози до 7 місяців життя	0,51 (0,31–0,84)	49 (16–69)
3 дози до 7 місяців життя з чи без 4-ї дози після 12 місяців життя	0,44 (0,27–0,74)	56 (26–73)
Інші схеми вакцинації у дітей з пропущеними дозами	0,49 (0,29–0,85)	51 (15–71)

Примітки. <sup>a</sup> Odds ratios для вакцинації серед випадків порівняно з контролем; <sup>b</sup> VE – vaccine effectiveness розраховано як 1 мінус odds ratios.

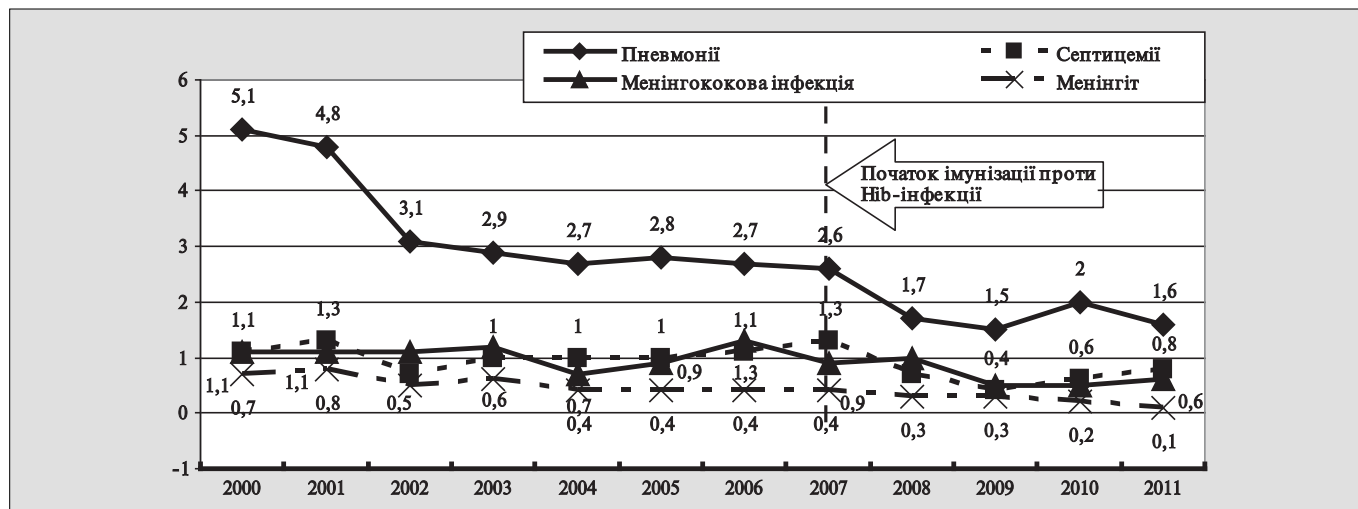


Рис. Смертність дітей віком до 1 року за окремими причинами смерті за 2000–2011 рр. в Україні (на 10 тис. народжених живими)

Ефективність щеплення проти Ніб у попередженні рентгенологічно підтвердженої пневмонії залежно від отриманих доз наведена в таблиці.

За даними таблиці, ефективність щеплень 1–2 доз Ніб-вакцини в запобіганні рентгенологічно підтвердженої пневмонії у дітей до 2 років становила 49% (95% СІ 16–69%). Захист від рентгенологічно підтвердженої пневмонії був вищим при отриманні дітьми 3 або 4 доз Ніб кон'югованої вакцини з довірчими інтервалами, які значно перекривали один одного. При порушенні схеми вакцинації ефективність імунізації була такою, як при отриманні 1–2 доз щеплень. Схожі дані отримано іншими дослідниками [6;7].

Для оцінки ефективності вакцинації проти Ніб нами проаналізовано показники смертності дітей до 1 року від інвазивних захворювань за декілька років. В Україні протягом 2007 р. причинами смерті серед дітей віком до 1 року слугували такі хвороби: пневмонія – 126 дітей, менінгококова інфекція – 62 дитини, септицемія – 62 дитини, гострі кишкові інфекції (ГКІ) – 47 дітей, гнійний менінгіт – 18 дітей. У цілому 315 дітей померло від захворювань, від яких існують ефективні вакцини. Для порівняння: причинами смертності від інфекцій, проти яких проводяться щеплення в Україні, були: дифтерія – 2, кашлюк – 3 (2008 р.). За наведеними даними, перше місце серед інвазивних захворювань в Україні посіла пневмонія, яку визнано серйозною проблемою у країнах, що розвиваються.

На рисунку наведено динаміку показника смертності на 10 тис. народжених живими від гнійних менінгітів, пневмонії та септицемії у дітей до 1 року в Україні після впровадження Ніб-вакцинації.

Як видно з рисунку, суттєве зниження (в 1,5–2 рази) показника смертності дітей до 1 року (на 10 тис. народжених живими) від пневмонії, септицемії та гнійних менінгітів зафіксовано в Україні після введення вакци-

нації проти Ніб. У цілому смертність від інвазивних захворювань знизилася на 25%.

Протягом останнього року в лікування і профілактику інвазивних захворювань не запроваджено жодних нововведень (крім щеплення проти Ніб), які могли б вплинути на зниження рівня смертності: кількість антибіотиків не збільшилася; чутливість збудників до антибіотиків також не підвищилася, не було вакцинації проти пневмококової інфекції. Тому зниження рівня смертності серед дітей від інвазивних захворювань після введення до національного календаря України Ніб-вакцинації свідчить про те, що в етіології цих захворювань значне місце посідає Ніб-інфекція.

## Висновки

1. Вперше оцінено ефективність вакцинації з використанням методу «випадок–контроль».
2. Для підвищення якості досліджень важливо уніфікувати визначення випадку, а при формуванні контролю – використовувати метод випадкової вибірки.
3. Встановлено високу ефективність Ніб-вакцинації у профілактиці пневмонії серед дітей віком до 2 років.
4. Впровадження до національного календаря щеплень вакцинації проти Ніб-інфекції зменшило в 1,5–2 рази показник смертності від інвазивних захворювань у дітей першого року життя.
5. Отримані дані свідчать про доцільність продовження планової імунопрофілактики дітей від Ніб-інфекції в Україні.

## Подяка

Виносимо подяку за технічну підтримку в проведенні досліджень ВООЗ, CDC.

## Список літератури

1. Медуницын Н. В. Вакцинология / Н. В. Медуницын. — М. : Триада-Х, 1999. — С. 204–211.
2. Плоткин С. А. Вакцина против краснухи. Опыт применения в мире / С. А. Плоткин, В. А. Оренстайн // Вакцинация. — 1999. — № 1. — С. 6–7.
3. Сумароков А. А. Прививочное дело / А. А. Сумароков, Л. В. Салмин. — М. : Москва, 1983. — С. 196.
4. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины) / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М. : МедиаСфера, 1998. — С. 345.
5. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Flu Vaccine Effectiveness: Questions and Answers for Health Professionals. How do vaccine effectiveness studies differ from vaccine efficacy studies? 2011. — Last updated: October 12, 2011. Last viewed: December 15, 2011.
6. De Andrade A. L. Effectiveness of Haemophilus influenzae b conjugate vaccine on childhood pneumonia: a case-control study in Brazil / A. L. de Andrade, J. G. de Andrade, C. M. Martelli // Int. J. Epidemiol. — 2004. — Feb., Vol. 33 (1). — P. 173–181.
7. Effectiveness of Haemophilus influenzae type b vaccination against bacterial pneumonia in Colombia / F. de la Hoz, A. B. Higuera, J. L. di Fabio [et al.] // Vaccine. — 2004. — Nov., Vol. 23 (1). — P. 36–42.
8. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis / M. T. Osterholm, N. S. Kelley, A. Sommer, E. A. Belongia // The Lancet Infectious Diseases. — 2012. — Vol. 12, № 1, Jan. — P. 36–44.
9. Fedson David S. Measuring protection: efficacy vs effectiveness. Pasteur Merieux MSD Lyon, France, internal publication / S. Fedson David // Dev. Biol. Stand. — 1998. — Vol. 95. — P. 195–201.
10. Field evaluation of vaccine efficacy / W. A. Orenstein, R. H. Bernier, T. J. Dondero [et al.] // Bull. World Health Organ. — 1985. — Vol. 63. — P. 1055–1068.
11. Giesecke Johan. Modern Infectious Disease Epidemiology / Giesecke Johan. — London Sydney : Auckland, 1994. — P. 220–234.
12. Halloran M. E. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines / M. E. Halloran, C. J. Struchiner, I. M. Longini // Am. J. of Epidemiology. — 2011. — Vol. 146, № 10. — P. 789–803.

Дата надходження рукопису до редакції: 02.11.2012 р.

## Организация мониторинга эффективности внедрения новых вакцин

Р.А. Моисеенко, Л.И. Чернышова,  
А.В. Бондаренко, Ф.И. Лапий, И.С. Сычова (Киев)

Впервые проведено исследование эффективности (effectiveness) иммунопрофилактики с использованием метода «случай–контроль» в Украине. Изучена эффективность Hib-вакцинации, которая была введена в национальный календарь Украины в 2006 г., в профилактике рентгенологически подтвержденной пневмонии у детей до 2 лет. Группу «случай» составили 188 детей, которые госпитализировались в детские стационары г. Киева и г. Днепропетровска с рентгенологически подтвержденным диагнозом пневмония. В группу «контроль» вошло 735 детей аналогичного возраста. Проанализирован вакцинальный статус детей обеих групп. Показана высокая эффективность Hib-вакцинации в предупреждении пневмонии у детей до 2 лет: 3 дозы – VE 56% (95% CI 26–73). После введения Hib-вакцинации снизился показатель смертности детей до 1-го года от инвазивных заболеваний в 1,5–2 раза.

**Ключевые слова:** дети, вакцинация, Hib-вакцина, эффективность иммунизации, метод «случай–контроль».

## Organization of monitoring of new vaccines implementation effectiveness

R.O. Moiseyenko, L.I. Chernyshova,  
A.V. Bondarenko, F.I. Lapiy, I.S. Sychova (Kyiv)

Investigation of effectiveness of immune prophylactics using «case-control» method was organized for the first time in Ukraine. Effectiveness of Hib vaccination which was implemented into National calendar of Ukraine in 2006 in preventing of roentgen-proved pneumonia in children up to 2 years old was studied. Case-group consisted of 188 children which were hospitalized into children's clinics of Kiev and Dnipropetrovsk and had roentgen-proved diagnosis of pneumonia. Control group consisted of 735 children of the same age. Vaccine status of both groups was analyzed. High effectiveness of Hib vaccination in prevention of pneumonia in children up to 2 years old was shown: 3 doses – VE 56% (95% CI 26–73). After implementation of Hib-vaccination index of lethality from invasive diseases in children up to 1 year old decreased in 1.5–2 times.

**Key words:** children, vaccination, Hib-vaccine, immunization effectiveness, case-control method.

Рецензент: д. мед. н., проф. Ю.Б. Ященко.