

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ НІВ-ИНФЕКЦИИ ДЕТЕЙ, ОТНОСИВШИХСЯ К ГРУППЕ «ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ»

Государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии»¹,
Белорусский государственный медицинский университет²,
Белорусская медицинская академия последипломного образования³,
Комитет по здравоохранению Мингорисполкома⁴

Оценена эффективность вакцинации против Ніб-инфекции детей, относившихся к группе «часто болеющие дети». Установлено, что вакцинация против Ніб-инфекции обеспечила среди привитых детей по сравнению с контрольной группой не привитых детей статистически достоверное уменьшение доли детей, относившихся к группе «часто болеющих детей» в 2,03 раза за счет снижения средней частоты острых респираторных инфекций (ОРИ) в год в 1,53 раза, а также уменьшение доли детей, госпитализированных в стационар по поводу ОРИ в 2,18 раз, за счет уменьшения доли детей, у которых регистрировались тяжелых ОРИ в 1,45 раз и снижение средней длительности госпитализаций по поводу ОРИ в 1,54 раза.

Ключевые слова: Ніб-инфекция, вакцинация, часто болеющие дети, острые респираторные инфекции.

**I.N. Glinskaya, G.N. Chistenko, V.F. Zhernosek, O.V. Nekrasova,
THE EFFECTIVENESS OF HIB-VACCINATION OF CHILDREN BELONGS TO THE
GROUP "OFTEN ILL CHILDREN"**

The effectiveness of Hib-vaccination of children belongs to the group "often ill children" was estimated. It was established that vaccination against Hib-infection among vaccinated children provided compared with a control group of non-vaccinated children a statistically significant decrease in the proportion of children belongs to the "often ill children" to 2,03 times by reducing the average frequency of acute respiratory infections (ARI) in the year 1,53 times, as well as reducing the share of children hospitalized in a hospital on the ARI is 2,18 times, due to decrease in the proportion of children with severe ARI recorded 1,45 times and reduced average length of hospitalization for ARI 1,54 times.

Key words: Hib-infection, vaccination, often ill children, acute respiratory infections.

В основе профилактических мероприятий, направленных на предупреждение Ніб-инфекции лежит вакцинопрофилактика. Клиническая и эпидемиологическая эффективность конъюгированных вакцин против Ніб-инфекции была четко продемонстрирована во многих странах мира [12, 14]. Результаты многочисленных исследований показали, что, во-первых, в 84-99% случаев вакцинация предупреждает развитие инвазивных форм Ніб-инфекции [9, 10]. Во-вторых, вакцинация приводит к снижению на 60% уровня носительства возбудителя вакцинированными детьми, и как следствие, сокращение количества источников инфекции [1, 11]. В-третьих, специфический иммунитет, сформированный за счет вакцинации обеспечивает снижение риска развития неинвазивных форм Ніб-инфекции (отитов, синуситов, острых респираторных инфекций (ОРИ), пневмоний, бронхитов и других). Дополнительно этот эффект формируется благодаря тому, что полисахариды капсульных микроорганизмов (в том числе *Haemophilus influenzae* типа b) оказывают значительное влияние на иммунную систему ребенка, стимулируя Toll-рецепторы и обеспечивая преобладание Th-1 над Th-2 ответом [1, 5, 6].

Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.12.2006г. № 913 «О совершенствовании

организации проведения профилактических прививок», перечнем прививок по эпидемическим показаниям была предусмотрена вакцинация против Ніб-инфекции среди детей, относившихся к группам риска, в том числе к группе «часто болеющие дети». В период 2007-2008 гг. в г. Минске было привито против Ніб-инфекции 6 469 детей в возрасте до 5 лет, относившихся к группе «часто болеющих детей».

Цель исследования. Оценить эффективность вакцинации против Ніб-инфекции у детей, относившихся к группе «часто болеющие дети» в целях совершенствования системы профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Исследование выполнено в период с января по апрель 2010 г. среди детей г. Минска. В целях оценки эффективности проведенной вакцинации было проведено ретроспективное когортное исследование, в ходе реализации которого были сформированы две группы: исследуемая (дети, получившие вакцинацию против Ніб-инфекции согласно возрасту, 69 человек) и контрольная (дети, не получившие вакцинацию, 159 человек). Для включения детей в группы был использован метод направленного отбора. Факторными признаками включения в исследуемую и контрольную группы являлось: отношение к «часто болеющим де-

Оригинальные научные публикации

тям» (далее – ЧБД) в соответствии с общепринятыми критериями [3] или наличие в анамнезе тяжелых острых респираторных инфекций в виде пневмонии, бронхита; посещение детского дошкольного учреждения (далее – ДДУ); возраст (до 6 лет). Факториальными признаками исключения из исследования являлись: проживание в общежитии; наличие в анамнезе вакцинации против гриппа. В исследуемой и контрольной группах были оценены резульативные учетные признаки: удельный вес детей, относящихся к группе ЧБД; средняя частота острых респираторных инфекций (ОРИ) в год; средняя длительность случая ОРИ; удельный вес детей, которые госпитализировались в стационар по поводу ОРИ; средняя длительность госпитализации по поводу ОРИ; удельный вес детей, имевших тяжелые ОРИ (пневмонии, бронхиты); удельный вес детей, имевших сопутствующие хронические заболевания; удельный вес детей с поствакцинальными реакциями (только в исследуемой группе). Сбор информации был осуществлен за 4-6 лет жизни детей. Резульативные учетные признаки были оценены за три периода: первый период - до вакцинации и до начала посещения ДДУ; второй период - до вакцинации и после начала посещения ДДУ; третий период - после вакцинации и до достижения ребенком 6-ти лет (для детей контрольной группы этот период считался после возраста получения вакцинации их аналогом в исследуемой группе). Таким образом, материалом для изучения послужили 228 историй развития детей, относившихся к группе «часто болеющих детей».

Определяли частоту признаков, под которой понимали долю случаев, при которых встречался изучаемый признак. Для каждой частоты рассчитывали 95% доверительные интервалы (95%ДИ) [13].

В целях проверки соответствия нормальному распределению, имеющих распределений количественных переменных исследования и последующему выбору статистических критериев проверки гипотез был рассчитан одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова D. В том случае, если $D_{эм} < D_{крит}$ и уровень статистической значимости превышал 0,05 или 0,01 ($p \geq 0,05$ или 0,01), то считали, что распределение значений исследуемых переменных статистически значимо не отличалось от нормального [4].

Для оценки различий между двумя группами по уровню количественного признака, имеющего нормальное распределение, был использован параметрический t-критерий Стьюдента. Для оценки различий между двумя группами по уровню количественного признака, не имеющего нормального распределения, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни U. Решение о принятии альтернативной гипотезы, согласно которой различия в средних показателях статистически значимо различаются, принимали в соответствии с вычисленным значением статистики t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни U и их уровнем значимости. Если уровень значимости t-критерия Стьюдента (Манна-Уитни U) был меньше либо равен 0,05 или 0,01 ($p \leq 0,05$ или 0,01), то нулевую гипотезу с вероятностью 95% или 99%

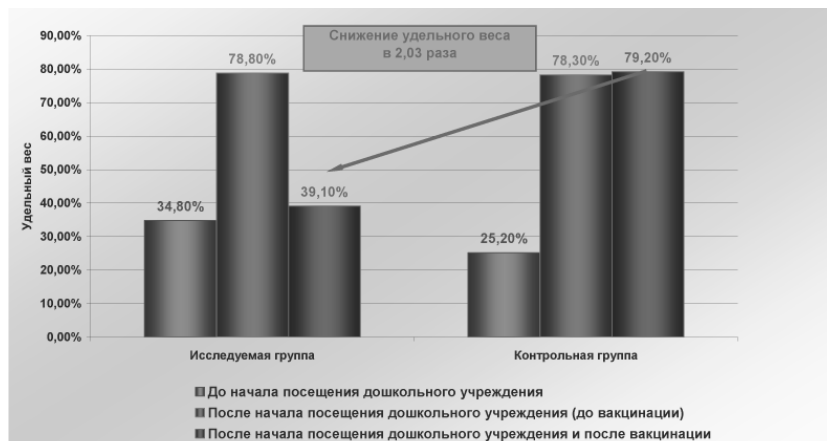


Рисунок 1 - Динамика удельного веса детей исследуемой и контрольной групп, относившихся к группе ЧБД в довакцинальный период и период после вакцинации

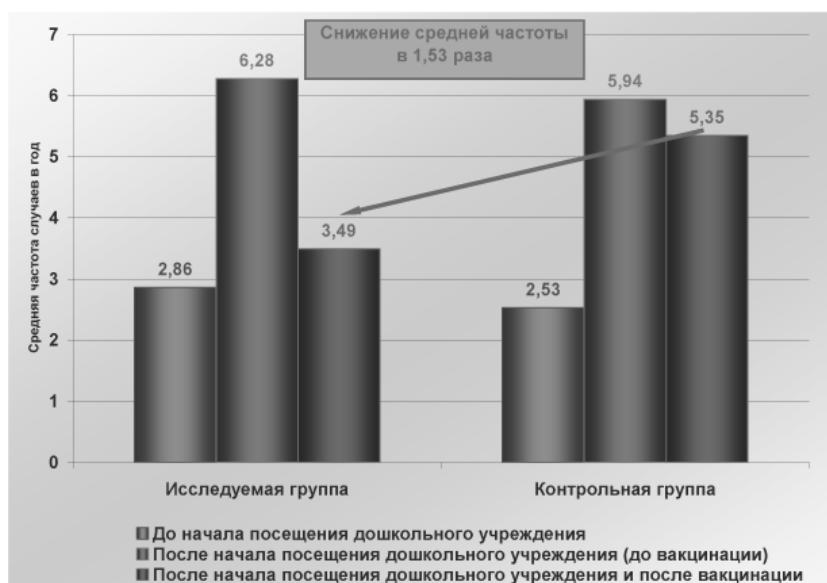


Рисунок 2 - Динамика средней частоты ОРИ в год в исследуемой и контрольной группах детей в довакцинальный период и период после начала вакцинации

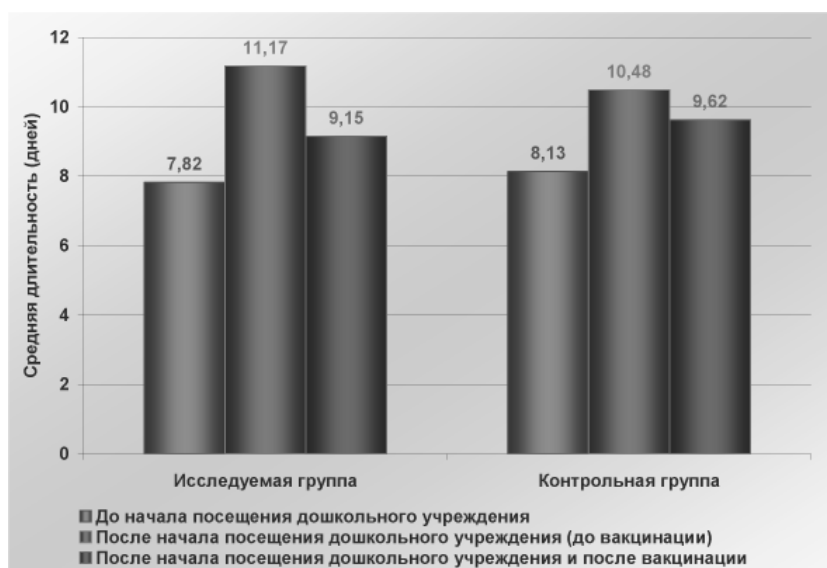


Рисунок 3 - Динамика средней длительности случая ОРИ у детей в исследуемой и контрольной группах в довакцинальный и вакцинальный периоды

отвергали. И соответственно, если уровень значимости критерия больше 0,05 или 0,01 ($p > 0,05$ или $0,01$), то нулевую гипотезу, согласно которой различия статистически не значимы, принимали [2, 4].

Для исследования зависимостей между двумя переменными исследования был рассчитан коэффициент Фи ϕ . Для данного коэффициента корреляции вычисляли уровень статистической значимости: если $p \leq 0,05$ или $0,01$, то коэффициент принимали статистически значимым, и, следовательно, отвергали нулевую гипотезу об отсутствии связи и принимали альтернативную гипотезу о наличии связи между исследуемыми переменными с доверительной вероятностью 95% или 99% соответственно [2, 4].

Для оценки параметров генеральной совокупности согласно теории статистического вывода вычислялись доверительные интервалы для математического ожидания [7].

Для анализа причинной связи между количественными и дихотомическими переменными был использован линейный

регрессионный анализ (уравнение линейной регрессии $y = bx + x_0$). С помощью уравнения линейной регрессии прогнозировали, каким будет среднее значение зависимой переменной y (средняя частота ОРИ у ЧБД) при определенном значении независимой переменной x (наличие или отсутствие вакцинации против Hib-инфекции) [2, 4].

При проведении расчетов использовали программу IBM SPSS Statistics 19,0.

Результаты и обсуждение. Согласно исходным данным в период до вакцинации (до начала и после начала посещения ДДУ) по всем результативным учетным признакам дети исследуемой и контрольной групп статистически значимо не различались между собой. Для номинативных результативных признаков (удельный вес детей, относящихся к группе ЧБД, удельный вес детей, которые госпитализировались в стационар по поводу ОРИ, удельный вес детей, имевших тяжелые ОРИ (пневмонии, бронхиты), и удельный вес детей, имевших сопутствующие хронические заболевания) сравне-

Таблица 2 — Результаты сравнения средней длительности госпитализации по поводу ОРИ в исследуемой и контрольной группах после вакцинации

Рассчитанные параметры	Исследуемая группа	Контрольная группа
Медиана (Md)	3	5
Среднее значение (\bar{x})	3,49	5,35
Стандартная ошибка среднего (SE)	0,20	0,23
95% доверительный интервал для математического ожидания	Нижняя граница 3,09	Нижняя граница 4,9
	Верхняя граница 3,9	Верхняя граница 5,8
Стандартное отклонение (s)	1,68	1,93
Минимум	0	0
Максимум	8	18
Статистика Колмогорова-Смирнова (D)	D=1,8	
Уровень значимости (p)	p=0,003	
Значение критерия Манна-Уитни U	U=-5,297	
Уровень значимости (p)	p=0,000	
Регрессионный анализ	$y = -1,86 + 5,35x$	
Уровень значимости (p)	p=0,000	

Оригинальные научные публикации

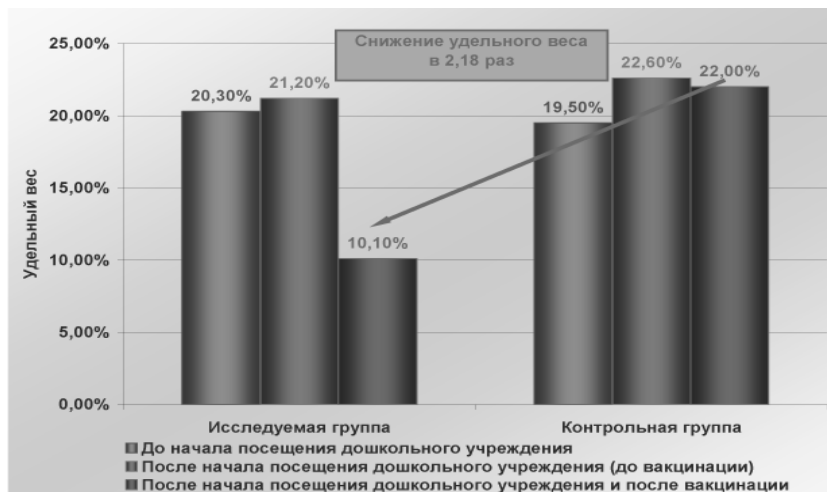


Рисунок 4 - Динамика удельного веса детей исследуемой и контрольной групп, госпитализированных по поводу ОРВИ, в довакцинальный и вакцинальный периоды

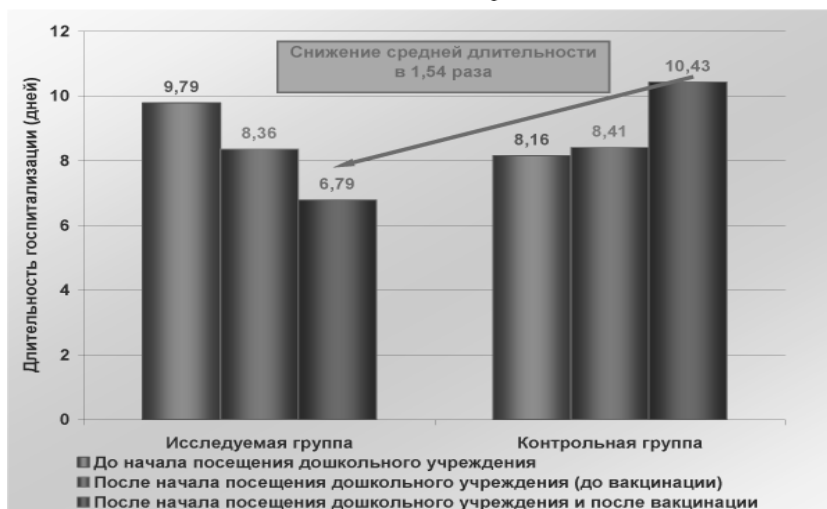


Рисунок 5 - Динамика средней длительности госпитализаций по поводу ОРВИ детей исследуемой и контрольной групп в довакцинальный и вакцинальный периоды

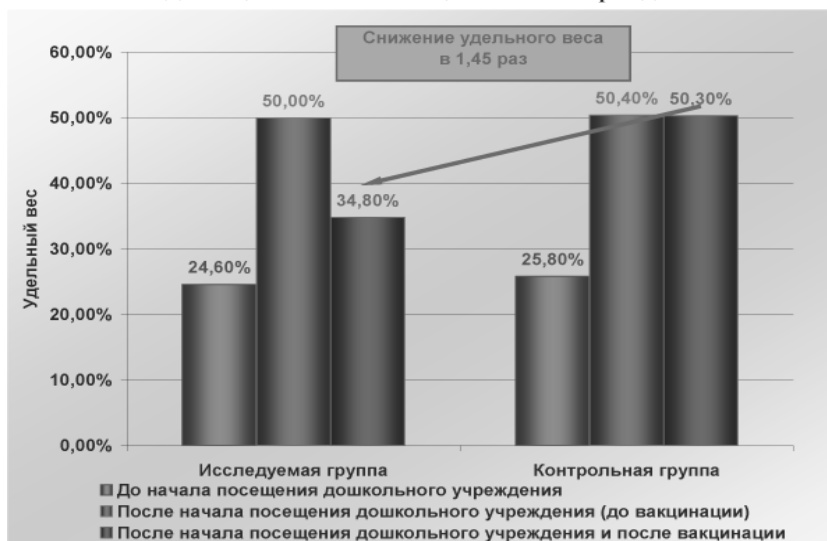


Рисунок 6 - Динамика удельного веса детей исследуемой и контрольной групп, перенесших ТОРИ в довакцинальный период и период после вакцинации

ния производились с помощью статистического t-критерия Стьюдента.

Для количественных результатов признаков (средняя частота острых респираторных инфекций (ОРИ) в год, средняя длительность случая ОРИ, средняя длительность госпитализации по поводу ОРИ) сравнения производились с помощью статистического критерия Манна-Уитни U и t-критерия Стьюдента в зависимости от оценки стремления изучаемых распределений к нормальному распределению.

Средний возраст начала посещения детского дошкольного учреждения в исследуемой группе составлял 2 года 5 месяцев \pm 6 месяцев, а в контрольной группе – 2 года 4 месяца \pm 6 месяцев.

В период после проведения вакцинации 39,1% (95% ДИ 27,6 - 50,6) детей исследуемой группы и 79,2% (95% ДИ 72,9 - 85,5) детей контрольной группы относились к группе ЧБД (рисунок 1). По результатам расчета t-критерия Стьюдента установлено, что с достоверностью 95% имеются отличия не случайны ($t = -2,233$, $p = 0,032$, $p \leq 0,05$). Согласно значению коэффициента корреляции ϕ между проведением вакцинации против Ниб-инфекции и отношением к группе ЧБД наблюдалась статистически значимая положительная связь ($\phi = 0,392$, $p = 0,000$, $p \leq 0,001$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что именно благодаря проведенной вакцинации доля детей, относившихся к группе ЧБД, в исследуемой группе уменьшилась в 2,03 раза по сравнению с контрольной группой. Кроме того, согласно прогнозным показателям, полученным методом расчета 95% доверительных интервалов, вероятность отнесения ребенка к группе ЧБД после вакцинации находилась в диапазоне от 27,3% до 50%, тогда как без вакцинации данная вероятность находилась в диапазоне от 72,9% до 85,6%.

После вакцинации средняя частота случаев ОРВИ в год в исследуемой группе детей составляла $3,49 \pm 1,68$ (x \pm s) случаев, а в контрольной группе – $5,35 \pm 1,93$ случаев (таблица 1, рисунок 2). По сравнению с предыдущим периодом в исследуемой группе показатель был снижен в 1,8 раза, тогда как в контрольной группе – практически не изменился.

В исследуемой группе средние показатели частоты ОРВИ в год после начала посещения детского организованного коллектива до и после вакцинации имели статистически значимые различия (расчетный критерий $t = 6,71$, критическое значение $t = 1,98$, $p \leq 0,05$). В то время как, при сравнении аналогичных средних показателей частоты ОРВИ в год контрольной группы был получен расчетный критерий $t = 0,4$ (критическое значение $t = 1,96$, $p \leq 0,05$). Следовательно, с достоверностью 95% было установлено, что средняя частота ОРВИ в год в контрольной группе не изменилась.

Согласно проверке распределения данного признака на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова был получен отрицательный результат, поэтому для сравнения средних показателей двух групп было решено исполь-

зовать непараметрический критерий Манна-Уитни. Расчетное значение критерия $U = -5,292$, $p \leq 0,01$. Следовательно, полученные показатели средней частоты острых респираторных инфекций (ОРИ) в год в исследуемой и контрольной группах с вероятностью 99% имели статистически значимые различия. В свою очередь по результатам проведения регрессионного анализа можно было сделать вывод о том, что после вакцинации с вероятностью 99% происходило снижение средней частоты заболеваемости ОРИ на 1,86 случая.

После проведения вакцинации средняя длительность случая ОРИ у детей в исследуемой группе составляла $9,15 \pm 2,46$ ($x \pm s$) дней, а в контрольной группе – $9,62 \pm 2,36$ дней (рисунок 3). При сравнении средних показателей двух независимых выборок был получен расчетный критерий $t = -1,39$, $p \geq 0,05$. Следовательно, полученные показатели не имели статистически значимых различий. Средняя длительность случаев ОРИ не изменилась ни в исследуемой группе после вакцинации, ни в контрольной группе.

Удельный вес детей, которые в изучаемый период госпитализировались в стационар по поводу ОРИ, в исследуемой группе составлял 10,1% (95% ДИ 3,0 - 17,2), а в контрольной

группе – 22,0% (95% ДИ 14,5 - 27,1) (рисунок 4).

Таким образом, можно было сделать вывод о том, что именно благодаря проведенной вакцинации доля детей, госпитализированных в стационар по поводу ОРИ, в исследуемой группе уменьшилась в 2,18 раз. Кроме того, согласно прогнозируемым показателям, полученным методом расчета 95% доверительных интервалов, вероятность госпитализации в стационар по поводу ОРИ после вакцинации находится в диапазоне от 2,8% до 17,5%, тогда как без вакцинации данная вероятность находится в диапазоне от 15,5% до 28,5%.

В период после вакцинации средняя длительность госпитализации детей по поводу ОРИ в исследуемой группе составляла $6,79 \pm 2,27$ ($x \pm s$) дней, а в контрольной группе – $10,43 \pm 3,93$ дней (таблица 2, рисунок 5). По сравнению с предыдущим периодом в исследуемой группе показатель был снижен в 1,2 раза, тогда как в контрольной он увеличился в 1,2 раза.

В исследуемой группе средняя длительность госпитализаций после начала посещения детского организованного коллектива до и после вакцинации имели статистически значимые различия (расчетный критерий $t = -3,45$, критическое значение $t = 2,021$,

Таблица 2 – Результаты сравнения средней длительности госпитализации по поводу ОРИ в исследуемой и контрольной группах после вакцинации

Рассчитанные параметры	Исследуемая группа	Контрольная группа
Медиана (Md)	6,5	9
Среднее значение (\bar{x})	6,79	10,43
Стандартная ошибка среднего (SE)	0,86	0,67
95% доверительный интервал для математического ожидания	Нижняя граница 4,68	Нижняя граница 8,79
	Верхняя граница 8,88	Верхняя граница 11,5
Стандартное отклонение (s)	2,27	3,67
Минимум	4	4
Максимум	11	22
Статистика Колмогорова-Смирнова (D)	D=0,851	
Уровень значимости (p)	p=0,464	
Значение t-критерия Стьюдента	t=-2,175	
Уровень значимости (p)	p=0,036	
Регрессионный анализ	y=-3,36x+10,14	
Уровень значимости (p)	p=0,036	

Оригинальные научные публикации

$p \leq 0,05$): средняя длительность госпитализаций снизилась. В контрольной группе средняя длительность госпитализаций после начала посещения детского организованного коллектива до и после вакцинации также имели статистически значимые различия (расчетный критерий $t = -3,98$, критическое значение $t = 2,021$, $p \leq 0,05$): средняя длительность госпитализаций увеличилась.

Согласно проверке распределения данного признака на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова был получен положительный результат, поэтому для сравнения средних показателей в двух группах было решено использовать параметрический t-критерий Стьюдента (таблица 2). Расчетное значение критерия $t = -2,175$, $p \leq 0,05$.

Следовательно, полученные показатели средней длительности госпитализаций по поводу ОРВИ в исследуемой и контрольной группах с вероятностью 95% имеют статистически значимые различия: после вакцинации среди детей исследуемой группы произошло статистически значимое снижение средней длительности госпитализации по поводу ОРВИ в 1,54 раза по сравнению с контрольной группой (рисунок 5). В свою очередь по результатам проведения регрессионного анализа можно было сделать вывод о том, что после вакцинации с вероятностью 95% происходит снижение средней длительности госпитализаций по поводу ОРВИ на 3,36 дня.

Удельный вес детей, у которых в изучаемый период регистрировались ТОРИ в исследуемой группе составлял 34,8% (95% ДИ 23,6 - 46,0), а в контрольной группе – 50,3% (95% ДИ 42,5 - 58,1) (рисунок 6).

По результатам расчета t-критерия установлено, что с достоверностью 95% имеющиеся отличия не случайны ($t = -2,176$, $p = 0,031$, $p \leq 0,05$). Согласно значению коэффициента корреляции Фи между проведением вакцинации против Ниб-инфекции и удельным весом детей, имевших тяжелые ОРВИ (пневмонии, бронхиты), наблюдалась статистически значимая положительная связь ($\phi = 0,143$, $p = 0,031$, $p \leq 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что именно благодаря проведенной вакцинации доля детей, имевших тяжелые ОРВИ (пневмонии, бронхиты), в исследуемой группе уменьшилась в 1,45 раз. Кроме того, согласно прогнозным показателям, полученным методом расчета 95% доверительных интервалов, вероятность получить тяжелые ОРВИ (пневмонии, бронхиты) после вакцинации находилась в диапазоне от 23,2% до 46,3%, тогда как без вакцинации данная вероятность находилась в диапазоне от 42,5% до 58,2%.

Вывод: Вакцинация против Ниб-инфекции обеспечила у привитых в сравнении с не привитыми детьми статистически достоверное уменьшение доли лиц, относившихся к группе ЧБД в 2,03

раза за счет снижения средней частоты ОРВИ в год в 1,53 раза, а также уменьшение доли детей, госпитализированных в стационар по поводу ОРВИ в 2,18 раз, за счет уменьшения доли детей, у которых регистрировались ТОРИ в 1,45 раз и снижение средней длительности госпитализаций по поводу ОРВИ в 1,54 раза. Подтверждена целесообразность проведения вакцинации против Ниб-инфекции среди детей, относящихся к группе ЧБД.

Литература

1. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Ниб-инфекции часто болеющих детей: пособие для врачей / Л.С. Намазова [и др.]. – М., 2004. – 36 с.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. — М. : Практика, 1998. — 459 с.
3. Жерносек, В.Ф. Реабилитация часто болеющих детей. Пособие для врачей / Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. // Мн, Доктор Дизайн. – 2010. – 23 с.
4. Наследов, А. SPSS 19. Профессиональный статистический анализ данных / А. Наследов // М. – 2011. – 399 с.
5. Семенов, Б.Ф. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов / Б.Ф. Семенов, В.В. Зверев // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – №4. – С. 93-100.
6. Таточенко, В.К. Инфекция, вызванная Haemophilus influenzae type b / В.К. Таточенко // Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация. – 2010. - №1(61). - С. 11.
7. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев // СПб: ВМедА, 2002. - 267 с.
8. Banerjee, A. Medical statistics made clear: an introduction to basic concepts / A. Banerjee, под редакцией В.П. Леонова // М., Практическая медицина. – 2007. – С. 15-16.
9. Introduction of Hib-vaccine into national immunization programmes: a descriptive analysis of global trends / I.A. Rossi [et al.]. // Vaccine. – 2007. - №25(41). P. 7075-7080.
10. Morris, S.K. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness / S.K. Morris, W.J. Moss, N. Halsey. // Lancet. – 2008. - №8(7). P. 435-443.
11. Oropharyngeal carriers in Venezuelan children in two child care settings, vaccinated or not with Haemophilus influenzae type b – tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) / Castillo-Febres O. [et al.]. // Invest Clin. – 2005. - № 46. - P. 15-24.
12. Peltola, H. Incidence of Haemophilus influenzae type b meningitis during 18 years of vaccine use: observational study using routine hospital data / Peltola H., Salo E., Saxen H. // BMJ. – 2005. - №330. – P.18–19.
13. Petrie, A. Medical Statistics at a glance / A. Petrie, C. Sabin, под редакцией В.П. Леонова // М., Геотар-Медиа. – 2009. – С. 31-32.
14. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children. CDC. // MMWR Morb Mortal Weekly. 2002. - №51. – P.234–237.