

УДК: 615.371:616.2:579.862.1[Streptococcus]-07(571.6)"2013"

ОПЫТ РАЗРАБОТКИ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ ПАВОДКА В 2013 ГОДУ

О.Е. Троценко², А.П. Бондаренко², Т.В. Корита², В.А. Отт³,
О.П. Курганова⁴, Т.Н. Каравянская³, Ю.В. Демина⁷,
Н.А. Осипова⁵, М.Ф. Рзынкина⁶, Г.Г. Онищенко¹

¹Российская Академия Наук, Москва

²ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск

³Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, Хабаровск

⁴Управление Роспотребнадзора по Амурской области, Благовещенск

⁵Министерство здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

⁶ГОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

⁷Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва

Специфическая профилактика пневмококковой инфекции (основной причины осложнения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций) была обусловлена возможным снижением уровня естественной резистентности организма человека и повышением восприимчивости к инфекционным заболеваниям пострадавшего в 2013 г. от паводка населения Дальнего Востока России. В целях обеспечения проведения иммунизации против пневмококковой инфекции возникла потребность в разработке Протокола исследования клинико-эпидемиологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции среди данной группы населения. Соблюдение разработанного стандарта может быть гарантией того, что права, безопасность и благополучие участвующих в исследовании лиц защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, а полученные данные будут достоверными.

Ключевые слова: наводнение, пневмококковая инфекция, вакцинация, протокол исследования, методики оценки эффективности вакцинации.

EXPERIENCE IN THE ELABORATION OF PROTOCOLS FOR EVALUATION OF PNEUMOCOCCAL VACCINE EFFECTIVENESS AMONG POPULATION AFFECTED BY FLOOD IN 2013

O.E. Trotsenko², A.P. Bondarenko², T.V. Korita², V.A. Ott³, O.P. Kurganova⁴, T.N. Karavianskaya³, Yu.V. Demina⁷, N.A. Osipova⁵, M.F. Rzyankina⁶, G.G. Onishchenko¹

¹ Russian Academy of Sciences, Moscow

² Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, Khabarovsk

³ Administration of Rosпотребнадзор in Khabarovsk Region, Khabarovsk

⁴ Administration of Rosпотребнадзор in the Amur Region, Blagoveshchensk

⁵ Ministry of health of Khabarovsk Region, Khabarovsk

⁶ The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

⁷ Federal service on customer's rights protection and human well-being surveillance, Moscow

The specific prevention of pneumococcal infection (the main cause of influenza and some other acute viral respiratory infection complications) was based on possible reduced rate of natural resistance of human body and increased susceptibility to infectious agents in population suffered from flood in the Far East of Russia in 2013. To provide immunization against pneumococcal infection the elaboration of appropriate protocol of clinical and epidemiological effectiveness against pneumococcal infection was necessary. Implementation of the elaborated standard could guarantee the ob-

servance of human rights of enrolled people based on the Declaration of Helsinki World Medical Association, and statistical significance would be reliable.

Key words: flood, pneumococcal infection, vaccination, protocol of investigation, methods of effectiveness assessment.

В течение последних трех лет в Российской Федерации отмечена тенденция роста заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП), в том числе пневмококковой этиологии. Так, в 2011 г. заболеваемость ВП в целом по стране составляла 316,0, в 2012 г. – 345,0, в 2013 г. – 389,9 случаев на 100 тыс. населения [7].

Аналогичная динамика увеличения числа случаев ВП зарегистрирована в Хабаровском крае и Амурской области, подвергшихся наводнению летом и осенью 2013 г. – показатели в 2011, 2012, 2013 гг. составили соответственно 297,6; 305,1; 343,2 и 683,9; 711,2; 627,2 случаев на 100 тыс. населения. Более того, по итогам 12-ти месяцев 2013 г. в Амурской области наблюдалось превышение среднероссийского уровня заболеваемости более чем в 1,6 раза.

Доказано, что внебольничные пневмонии имеют тесную связь с заболеваемостью гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), которые составляют примерно 90 % в структуре всех инфекционных заболеваний [1, 3]. Данная ситуация вызвала необходимость разработки адекватных профилактических мероприятий в нашей стране, особенно среди населения регионов, подвергшихся наводнению летом и осенью 2013 г.

Одной из главных задач по ликвидации последствий наводнения и снижению риска эпидемического распространения инфекционных заболеваний явилось проведение в 2014 г. в максимально короткие сроки иммунизации против пневмококковой инфекции населения в пострадавших в 2013 г. от паводка районах Хабаровского края и Амурской области. Причем, проведение такого рода мероприятий в указанных регионах было организовано впервые.

Актуальность борьбы с пневмококковой инфекцией, как основной причиной осложнения гриппозной инфекции и других ОРВИ, была обусловлена также возможным снижением уровня естественной резистентности организма человека и повышением восприимчивости пострадавшего от паводка населения к инфекционным заболеваниям.

В целях обеспечения проведения иммунизации против пневмококковой инфекции в указанных субъектах Дальневосточного федерального округа РФ возникла потребность в разработке Протокола исследования клинико-эпидемиологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции среди населения, пострадавшего от паводка в 2013 г. (далее – Протокол).

Материалы и методы

В исследовании предусмотрено использование противопневмококковой вакцины «Превенар-13» среди детей в возрасте от двух месяцев до пяти лет и взрослых лиц старше 50 лет. Введение вакцины «Превенар-13» вызывает выработку антител к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*. Вакцина обеспечивает специфическую защиту от инфекций, вызываемых 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F серотипами пневмококка. Вакцинация предупреждает развитие инвазивных форм пневмококковых инфекций: бактериемии, сепсиса, менингита, пневмонии и острого среднего отита.

Для соблюдения единых со странами Европейского Союза, США и Японии правил проведена разработка Протокола в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», утвержденным приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст [6]. Основой для формирования отдельных позиций Протокола послужили также аналогичные исследования ряда авторов [4, 5, 9, 10].

Результаты и обсуждение

Протокол данного исследования является документом, который описывает цели, дизайн, методологию, организацию и статистические аспекты изыскания. При разработке Протокола использована структура из восьми разделов, предусмотренная вышеназванным стандартом [6].

Первый раздел под названием «Общая информация» включает название Протокола, его идентификационный номер, дату утверждения, наименование организатора и перечень ответственных исполнителей исследования с указанием имен, должностей, адресов и контактных данных. Данному документу было присвоено следующее название «Протокол исследования клинической и эпидемиологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции среди пострадавшего в 2013 г. от паводка населения».

Второй раздел «Обоснование исследования» содержит описание продуктов исследовательской работы, сводное изложение потенциально имеющих клиническую и эпидемиологическую значимость результатов планируемого исследования с краткой обрисовкой известных и потенциальных рисков, а также пользы исследования, формирование исследуемой популяции, способ применения вакцинного препарата, а также указание на литературные источники и сведения, существенные для исследования и представляющие собой обоснование для проведения данного изучения.

При описании продуктов исследовательской работы необходимо указание вида исследования, являющегося в нашем случае проспективным, рандомизированным, открытым и сравнительным. Предполагалось изучить клиническую и эпидемиологическую эффективность вакцинации вакциной «Превенар-13» у детей в возрасте от двух месяцев до пяти лет, а также у взрослых старше 50-ти лет, в том числе оказавшихся в зоне подтопления в 2013 г. При этом, обязательным является использование комплекса эпидемиологических и клинико-лабораторных методов исследования, в том числе микробиологического мониторинга, результаты которых позволят рационально и обоснованно оценить эффективность вакцинации, спланировать проведение этиотропной терапии и выполнение мер специфической и неспецифической профилактики.

Предполагаемым продуктом указанной исследовательской работы могла стать также и оценка влияния противопневмококковой вакцинации среди лиц, охваченных данным наблюдением, на общий показатель заболеваемости ВП среди совокупного населения изучаемого региона.

При сводном изложении потенциально имеющих клиническую и эпидемиологическую значимость результатов вышеназванного исследования учитывался тот факт, что все дети и взрослые, вовлеченные в наблюдение, были отнесены к группе высокого риска по развитию тяжелых, в том числе инвазивных, форм пневмококковой инфекции. Основным мотивом, предопределившим отбор пациентов на вакцинацию, явился фактор неблагоприятного воздействия на здоровье человека длительной стрессовой ситуации, вызванной наводнением и связанным с ним ухудшением социальных условий.

Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы данного исследования включало опубликованные результаты изучения безопасности вакцины «Превенар-13» у 4429 здоровых детей в возрасте от 6 недель до 16 месяцев и у 354 детей в возрасте от семи месяцев до пяти лет. Вакцина применялась одновременно с другими вакцинами, рекомендованными Национальным календарем профилактических прививок. Побочные действия вакцинации в виде реакций на месте введения инъекции, повышения температуры тела, раздражительности, снижения аппетита и нарушения режима сна отмечены с невысокой частотой. Значительно реже регистрировались реакции в виде гипотонического коллапса, регионарной лимфаденопатии, реакции гиперчувствительности (крапивницы, бронхоспазма, отека Квинке и т.п.) [8].

Соблюдение способа введения, дозировки, режима дозирования вакцины должно быть в строгом соответствии с Инструкцией по использованию вакцинного препарата.

При формировании исследуемой популяции пациенты были случайным образом распределены на четыре группы детей в возрасте от двух месяцев до пяти лет и на четыре группы взрослых старше 50 лет. Указанные исследуемые группы пациентов должны быть сопоставимы по полу, возрасту, по территориям проживания (в том числе в зонах, подвергшихся значительному подтоплению в 2013 г.).

Внутри каждой из групп пациенты могут быть распределены по преобладающим биологическим (медицинским) и социальным факторам риска. Среди медицинских факторов риска особой регистрации подлежат дети со сниженной резистентностью, т.е. с частыми респираторными инфекциями и без серьезных отклонений в состоянии здоровья, и лица с сопутствующими заболеваниями (бронхолегочная и сердечно-сосудистая патология, психоневрологические заболевания, сахарный диабет, первичные иммунодефициты, сочетанная патология).

Среди социальных факторов риска учету подлежат посещение организованных коллективов (детских садов), нахождение в специальных социальных учреждениях (домах ребенка) или в особых социальных условиях (пунктах длительного пребывания пострадавшего от наводнения населения).

Третий раздел «Цели и задачи исследования» содержит детальное описание цели и необходимых для её выполнения задач. В настоящем исследовании определена основная цель – дать оценку клинической и эпидемиологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции среди населения региона, пострадавшего от паводка 2013 г.

Для достижения этой цели необходимо решить следующие задачи исследования:

- провести сбор анамнестических данных и клиническое обследование пациентов отобранных групп для выявления отклонений в состоянии их здоровья в динамике – до и после проведения вакцинации против пневмококковой инфекции по разработанной схеме;
- исследовать носоглоточные мазки на микрофлору у части охваченных данным наблюдением пациентов до и после противопневмококковой вакцинации в установленные протоколом сроки;
- осуществить этиологическую расшифровку инфекционных заболеваний у пациентов обследуемых групп с использованием бактериологических и молекулярно-генетических методов исследо-

ваний, с определением резистентности выявленных бактериальных агентов к антибактериальным препаратам и установлением серотипов пневмококков;

- при анализе эффективности вакцинации выявить взаимосвязь между составом серотипов пневмококковой вакцины и серотипов, выделяемых от вакцинируемых лиц;
- оценить клиническую эффективность противопневмококковой вакцинации путем изучения этиологии, частоты и тяжести заболеваний ОРВИ, в том числе с развитием осложнений в виде отитов, синуситов, пневмоний, менингитов среди обследуемых групп населения;
- определить влияние пневмококковой вакцинации на динамику назофарингеального носительства пневмококков и других патогенов в исследуемых группах;
- среди совокупного населения регионов, попавших в зоны подтопления, провести анализ заболеваемости внебольничными пневмониями в периоды до и после вакцинации против пневмококковой инфекции (оценить влияние противопневмококковой вакцинации отдельных групп людей на заболеваемость внебольничными пневмониями в целом среди совокупного населения).

Четвертый раздел описывает собственно дизайн исследования, от точности разработки которого зависят научная обоснованность исследования и достоверность полученных в изыскании данных. Описание дизайна включает в себя принцип формирования и характеристику групп наблюдения, порядок сбора основных и дополнительных сведений, схемы планового наблюдения и обследования лиц, участвующих в данном исследовании.

В настоящей работе охваченные наблюдением лица рандомизированы на основные и контрольные группы, а также на группы сравнения по принципу привитости против гриппа и против пневмококковой инфекции. Причем, каждая группа должна состоять не менее чем из 30 человек. К первым двум (основным) группам отнесены дети и взрослые, вакцинированные против гриппа и пневмококковой инфекции; ко вторым двум группам (группам сравнения) – дети и взрослые, привитые против гриппа, но не получившие вакцину против пневмококка; к третьим двум группам (группам сравнения) – дети и взрослые, не привитые по разным причинам против гриппа, но получившие вакцину против пневмококковой инфекции; к четвертым двум группам (контрольным группам) – дети и взрослые, не привитые против гриппа и против пневмококковой инфекции.

Таким образом, в исследование необходимо включить не менее восьми наблюдаемых групп (четыре группы детей в возрасте от двух месяцев до пяти лет и четыре группы взрослых старше 50 лет), а общее число обследованных лиц должно составить не менее 240 человек.

Важно отметить, что отбор пациентов должен осуществляться в соответствии с разработанными критериями включения и исключения пациентов из исследования.

В Протоколе предусмотрен дополнительный сбор нижеследующих анамнестических сведений:

- наличие отклонений в состоянии здоровья и оценка структуры преморбидного фона пациентов;
- кратность и тип перенесенных респираторных заболеваний в год, предшествующий вакцинации против пневмококковой инфекции, и в год, последующий после законченной иммунизации;
- вакцинальный анамнез (уточняется по амбулаторным картам – форма № 112, учетным картам профилактических прививок – форма № 63, «Медицинским картам ребенка, воспитывающегося в доме ребенка» – форма № 112-1/у-00). При сборе вакцинального анамнеза обязателен учет типа противогриппозной вакцины (Гриппол, Гриппол-плюс и т.д.).

Разработанная схема планового исследования и наблюдения состоит из пяти визитов – до вакцинации, в момент вакцинации, через 1, 6 и 12 месяцев после вакцинации, которая предусматривает комплекс клинических и лабораторных (микробиологических и молекулярно-генетических) методов обследования в динамике (Табл. 1).

Пятый раздел – отбор пациентов и критерии их включения и исключения из данного исследования.

К критериям включения пациентов в данное исследование отнесены:

- обязательное наличие подписанного взрослым пациентом или родителем (опекуном) детей информированного согласия на участие в данном исследовании;
- дети обоего пола в возрасте от двух месяцев до пяти лет (желательно с разбивкой по возрастным подгруппам: дети первого года жизни, дети раннего возраста – 1-3 года, дети дошкольного возраста – 4-5 лет);
- взрослые обоего пола в возрасте 50-ти лет и старше.
- факт проживания в зонах, подвергшихся значительному подтоплению летом и осенью 2013 г., а также нахождения в пунктах длительного пребывания пострадавшего от наводнения населения;
- постоянное пребывание в организованных детских учреждениях (детских садах, домах ребенка);

• наличие у пациентов хотя бы одного из перечисленных факторов риска развития тяжелых, в том числе инвазивных, форм пневмококковой инфекции: бронхолегочная патология, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, первичный иммунодефицит, заболевания почек, печени, тяжелая психо-неврологическая патология, сочетанная патология, частые респираторные инфекции в анамнезе без серьезных отклонений в состоянии здоровья.

Таблица 1.

Схема планового обследования и наблюдения пациентов

Перечень проводимых мероприятий	Визит 1 (до вакцинации)	Визит 2 (в момент вакцинации)	Визит 3 (через 1 месяц после вакцинации)	Визит 4 (через 6 месяцев после вакцинации)	Визит 5 (через 12 месяцев после вакцинации)
Проверка критериев включения в исследование	+				
Проверка критериев исключения из исследования	+	+	+	+	
Подписание информированного согласия	+				
Сбор медицинского анамнеза	+	+	+	+	+
Сбор вакцинального анамнеза	+				
Физикальное обследование с термометрией и соответствующей регистрацией в амбулаторной карте	+	+	+	+	+
Микробиологическое и молекулярно-генетическое обследование (мазок из зева и носа)	+		+		+

Примечание: В случае заболевания пациентов наблюдаемых групп необходимо немедленное информирование уполномоченного от имени организатора исследования.

Критериями исключения пациентов из данного исследования являются отсутствие информированного согласия пациентов на участие в исследовании, острые инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, активная фаза хронического вирусного гепатита, почечная или печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, хронические заболевания в стадии обострения, наличие у пациента прогрессирующей энцефалопатии с периодическими приступами судорог, гиперчувствительность к компонентам вакцины, тяжелые осложнения при предшествующей вакцинации, нарушение процедуры данного Протокола.

Шестой раздел «Методы наблюдения и лечения пациентов, участвующих в данном исследовании» должен соответствовать утвержденным в законодательном порядке медицинским стандартам оказания лечебно-профилактической помощи.

Седьмой раздел «Оценка эффективности исследования» включает перечень клинико-эпидемиологических и профилактических параметров эффективности вакцинации.

Для оценки клинико-эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции в группах наблюдения предложено за предыдущий год и через год после вакцинации проанализировать следующие анамнестические данные: число эпизодов ОРВИ, острых средних отитов, синуситов, внебольничных пневмоний как наиболее распространенных форм пневмококковой инфекции. Следовательно, сроки оценки параметров эффективности вакцинации должны определяться в общей сложности двумя годами.

Исходя из опыта предыдущих исследователей [4, 5], настоящим Протоколом предлагается рассчитать следующие показатели: коэффициент профилактической эффективности вакцинации (КЭ), индекс профилактической эффективности вакцинации (ИЭ), а также индекс резистентности (ИР) у детей в случае менее продолжительного времени наблюдения.

Ниже приводятся формулы расчета перечисленных показателей.

$$1) \quad КЭ = \frac{\text{Число заболеваний в течение года до вакцинации минус} \\ \text{число заболеваний в течение года после вакцинации}}{\text{Число заболеваний в течение года до вакцинации}} \times 100$$

КЭ считается высоким, если приближен к 100%.

2) ИЭ = показатель заболеваемости в течение года после вакцинации в группах вакцинированных против пневмококковой инфекции / показатель заболеваемости за аналогичный период в группах пациентов, не привитых против пневмококковой инфекции.

3) ИР = количество перенесенных ребенком острых заболеваний / число месяцев наблюдения [2]. При хорошей резистентности кратность острых заболеваний составляет 0-3 раза в год, а индекс резистентности = 0,0-0,32; при сниженной резистентности – соответственно 4-5 раз в год, индекс резистентности = 0,33-0,49; при низкой резистентности – 6-7 раз в год, индекс резистентности = 0,5-0,6; при очень низкой резистентности – 8 и более раз в год, индекс резистентности = 0,67 и выше.

При анализе эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики предлагается также оценить косвенное влияние противопневмококковой вакцинации отдельных групп людей на заболеваемость внебольничными пневмониями в целом среди совокупного населения территорий, попавших в зону подтопления.

Восьмой раздел «Статистика» должен содержать описание статистических методов, которые планируется использовать в наблюдении, включая сроки каждого этапа исследования. Возможно использование как классических методов статистического анализа, так и пакета специальных программ.

Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции среди населения Дальнего Востока России, пострадавшего от наводнения в 2013 г., проводится впервые. Данное обстоятельство потребовало четкой организации профилактических мероприятий, научно-методического подхода к специфической профилактике пневмококковой инфекции и определило необходимость разработки Протокола изучения эффективности вакцинации.

По нашим оценкам, проведение такой специфической профилактики позволит снизить уровень заболеваемости пневмококковыми инфекциями, в том числе внебольничными пневмониями, и избежать неблагоприятных последствий, связанных с этими заболеваниями, как среди лиц, попавших в зоны подтопления, так и среди совокупного населения региона.

Кроме того, соблюдение разработанного стандарта исследования клинико-эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции может быть гарантией того, что права, безопасность и благополучие участвующих в этом исследовании лиц защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, а проведенные исследования будут достоверными.

Литература

1. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций // Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 42-45.
2. Мартынович Н.Н. Комплексная оценка состояния здоровья детей // Научно-практический журнал Медработник ДОО. – 2011. – № 1 (21). – С. 22-34.
3. Никифорова А.Н., Исакова-Сивак И.Н., Ерофеева М.К., Фельдблюм И.В., Руденко Л.Г. Результаты изучения безопасности и иммуногенности отечественной субъединичной адъювантной вакцины Совигрипп у добровольцев 18-60 лет // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – № 2. – С. 72-78.
4. Рыжов А.А. Вакцины «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» в профилактике и лечении хронических заболеваний легких у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2004. – 22 с.
5. Салкина О.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей групп риска: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2012. – 24 с.
6. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 г. № 232-ст.

7. О дополнительных мерах по стабилизации эпидемиологической ситуации по внебольничным пневмониям: Письмо Роспотребнадзора от 30.01.2014 № 01/927-14-32. – 6 с.
8. Информация для врачей и медицинских работников по использованию вакцины «Превенар-13»: www.vidal.ru/poisk_preparatov/prevenar-13_40432.htm.
9. Gils E.J., Veenhoven R.H., Hak E., Rodenburg G.D., Bogaert D., Ijzerman E.P.F. Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial // JAMA. – 2009. – N 302 (2). – P. 159-167.
10. Smith P.J., Nuorti J.P., Singleton J.A., Zhao Z., Wolter K.M. Effect of vaccine shortages on timeliness of pneumococcal conjugate vaccination: results from the 2001-2005 National Immunization Survey // Pediatrics. – 2007. – N 120. – P. 1165-1173.

Ответственный автор

Троценко Ольга Евгеньевна – д.м.н., директор ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. Тел.: (4212) 32-52-28. E-mail: adm@hniiem.ru