

А.Ю. Куликов¹, Ю.И. Акимова²¹ ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Фармакоэкономический анализ применения пятикомпонентной комбинированной вакцины с ацеллюлярным коклюшным компонентом в рамках регионального календаря профилактических прививок на примере г. Краснодара для всех детей от 0 до 18 мес и отдельно для детей групп риска

Контактная информация:

Акимова Юлия Ивановна, аспирант кафедры лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России

Адрес: 127018, Москва, ул. Складочная, д. 1, стр. 17, тел.: +7 (495) 656-27-67, e-mail: yu.akimova@inbox.ru

Статья поступила: 02.08.2014 г., принята к печати: 24.11.2014 г.

Введение. Расширение национального календаря прививок, с одной стороны, обеспечивает защиту населения от большего количества инфекций, а с другой — увеличивает инъекционную нагрузку, особенно на детей раннего возраста. В связи с этим актуальным представляется включение в график вакцинации комбинированных вакцин, которые могли бы снизить количество инъекций. **Цель исследования.** Проведение фармакоэкономической оценки включения в региональный календарь вакцинации г. Краснодара детей от 0 до 18 мес комбинированной пятивалентной ацеллюлярной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции тип b (АаКДС-ИПВ/Hib) для всей когорты детей и отдельно для детей групп риска. **Методы.** Моделирование; экономические методы оценивания: анализ затраты–эффективность, затраты–полезность, влияние на бюджет. **Результаты.** С точки зрения системы здравоохранения, сценарий с 4 инъекциями пятивалентной вакцины потребует дополнительных затрат в размере 1 316 533 руб. за единицу эффективности и 1 298 846 руб. за единицу полезности. С позиции региона и общества, переход с текущего сценария к сценарию с комбинированной вакциной позволит сэкономить 9 778 821 руб. из расчета на всю когорту за весь временной горизонт. С точки зрения системы здравоохранения, с позиции анализа «влияние на бюджет» в случае вакцинации детей из групп риска переход от текущего сценария к сценарию с АаКДС потребует дополнительного вложения 16 349 631 руб., переход к сценарию с пятивалентной вакциной — 7 208 861 руб. С позиции региона и общества — 16 191 343 и 7 050 573 руб., соответственно. **Выводы.** С позиции инкрементального анализа «затраты–эффективность» и анализа «затраты–полезность» сценарий 1, включающий 4 инъекции комбинированной пятивалентной вакцины, является доминантным (строго предпочтительным) с точки зрения региона, приемлемым — с точки зрения системы здравоохранения. С позиции анализа «влияние на бюджет» переход с текущей схемы вакцинации к схеме с комбинированной вакциной при учете затрат только системы здравоохранения потребует дополнительного расхода денежных средств, однако, с учетом социальных и других расходов, не входящих в бюджет системы здравоохранения, позволит сэкономить денежные ресурсы региона. В случае вакцинации детей из групп риска и сопоставления целесообразности перехода с текущей схемы вакцинации к схемам с использованием бесклеточной АаКДС (АаКДС) или пятивалентной комбинированной вакцины анализ влияния на бюджет показал, что переход с текущей схемы вакцинации детей групп риска к схеме с пентавакциной является доминантным по сравнению с перспективой перехода к схеме с 4 инъекциями АаКДС.

Ключевые слова: пятивалентная вакцина, АаКДС-ИПВ/Hib, фармакоэкономика, вакцинопрофилактика, детские комбинированные вакцины.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (6): 30–41)

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинопрофилактика занимает одно из приоритетных мест среди медицинских мероприятий, реализуемых в борьбе с инфекционными болезнями. В нашей стране иммунопрофилактика поднята до ранга государственной политики, и в последние годы ей придается большое значение. Начиная с марта 2014 г., дети в Российской

Федерации (РФ) защищены от 12 инфекционных заболеваний [1]. С одной стороны, расширение национального календаря обеспечивает защиту населения от большего количества инфекций, с другой — увеличивается инъекционная нагрузка, особенно на детей раннего возраста (рис. 1). Так, с учетом изменений в национальном календаре, произошедших в 2014 г., каждый ребенок с рождения

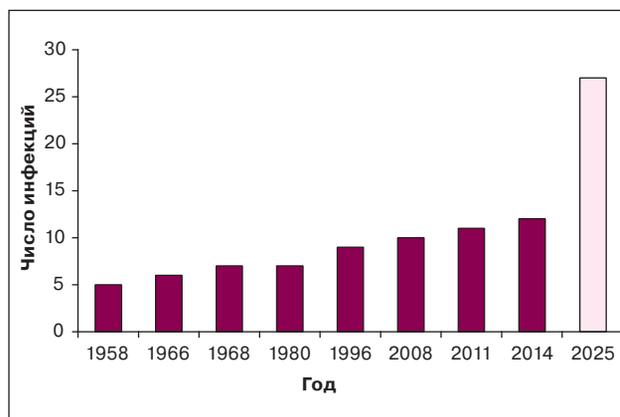
до 18 мес должен получить 20 или более инъекций. Причем за один визит в кабинет иммунопрофилактики ему может проводиться до 4 инъекций, т.к. вакцинируют в основном трехвалентной адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АКДС) и моновакцинами. С ростом количества инъекций повышается вероятность развития поствакцинальных местных реакций. Большое число инъекций отрицательно влияет на приверженность населения к вакцинопрофилактике, что может угрожать формированию популяционного иммунитета. Таким образом, снижение количества инъекций — это одно из обязательных направлений оптимизации календаря прививок.

Кроме того, использование текущего графика вакцинации оставляет нерешенными в ряде регионов такие вопросы, как необходимость повышения охвата вакцинацией против инфекционных заболеваний, вызванных *Haemophilus influenzae* тип b (Hib). До 2011 г. в РФ прививки против Hib-инфекции проводились ограниченно в ряде субъектов страны в рамках региональных программ и пилотных проектов.

В 2011 г. прививки против Hib были введены в национальный календарь России, но только для ограниченных категорий детей из групп риска, которые составляют лишь 8,7% от общего числа детей, подлежащих прививкам [1], хотя в зарубежных странах вакцинация против Hib давно является обязательной для всех детей первых лет жизни [3].

Число выполненных прививок против Hib-инфекции в последние годы существенно выросло, но по-прежнему остается крайне недостаточным (в 2011 — 138 тыс., в 2012 — 294 тыс., в 2013 — 511 тыс., в 2014 — по плану 541 тыс.) для создания необходимого уровня популяционного иммунитета [4].

Рис. 1. Потенциальная эволюция календаря профилактических прививок [2]



По оценкам отечественных авторов, в целом по России показатель смертности от Hib-менингита (наиболее тяжелой формы Hib-инфекции) составляет 4,3% [3], а для детей в возрасте от 0 до 5 лет — 15–20% (в среднем 17,5%) [5]. Основной ущерб, ассоциированный с Hib-инфекцией, приходится на осложнения гемфильного менингита. По данным различных литературных источников [3, 5–8], от 15 до 35% пациентов, выживших после Hib-менингита, приобретают постоянную инвалидность, обусловленную в основном частичной или полной потерей слуха, а также когнитивными расстройствами, эпилепсией, патологиями опорно-двигательного аппарата, потерей зрения и др.

A.Yu. Kulikov¹, Y.I. Akimova²

¹ National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Pharmacoeconomic Analysis of Use of Pentavalent Combination Vaccine with Acellular Pertussis Component in the Framework of the Regional Immunization Schedule of Krasnodar for All Children Aged 0–18 Months and Separately for Children at Risk

Introduction. On the one hand, extension of the immunization schedule provides protection from more infections; on the other hand, it increases the injection load, especially in young children. That is why inclusion of combination vaccines, which could help to reduce the amount of injections, is relevant. **The study was aimed at** conducting pharmacoeconomic evaluation of including combination pentavalent acellular vaccine against diphtheria, pertussis, tetanus, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b (DTaP-IPV/Hib) to the regional immunization schedule of Krasnodar for all children and separately for children at risk. **Methods.** Modeling; economic methods of estimation: cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis. **Results.** Analysis yielded the following data: in terms of the healthcare system, 4 pentavalent vaccine injections will require additional costs of 1,316,533 rubles per unit of effectiveness and 1,298,846 rubles per unit of utility. In terms of the region and society, transition from the current scenario to a combination vaccine scenario will help to save 9,778,821 rubles in the entire cohort over the entire horizon period. In terms of the healthcare system, according to the budget impact analysis, transition from the current scenario to a DTaP scenario will require additional investments of 16,349,631 rubles, transition to a pentavalent vaccine scenario — 7,208,861 rubles; in terms of the region and society — 16,191,343 rubles and 7,050,573 rubles, respectively. **Conclusions.** In terms of the incremental cost-effectiveness and cost-utility analyses, scenario 1 (4 combination pentavalent vaccine injections) is strongly preferred (dominant) from the regional perspective and acceptable from the healthcare system's perspective. According to the budget impact analysis and taking into account only the healthcare system's costs, transition from the current immunization schedule to a combination vaccine schedule will require additional investments. However, it will help to reduce regional expenses, given the social and other expenses not covered by the healthcare system's budget. In the event of vaccination of children at risk and comparison of reasonability of transition from the current immunization schedule to an acellular DTP (DTaP) schedule or a pentavalent combination vaccine schedule, the budget impact analysis demonstrated that transition from the current immunization schedule for children at risk to a pentavalent vaccine schedule is dominant in comparison with the perspective of transition to a schedule consisting in 4 DTaP injections.

Key words: pentavalent vaccine; DTaP-IPV/Hib; pharmacoeconomics, vaccinal prevention, pediatric combination vaccines.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (6): 30–41)

В большинстве регионов РФ для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка используется цельноклеточная вакцина АКДС, характеризующаяся более высокой реактогенностью по сравнению со своим бесклеточным аналогом (АКДС с ацеллюлярным коклюшным компонентом). Замена цельноклеточного коклюшного компонента на бесклеточный путем применения современных вакцин [9–11] могла бы обеспечить снижение частоты нежелательных реакций в ответ на введение АКДС, что, в свою очередь, оказало бы положительное влияние на приверженность населения вакцинации и в результате на формирование коллективного иммунитета [10].

Наконец, стоит отметить необходимость ликвидации вакциноассоциированных случаев полиомиелита (6 эпизодов заболевания за 2013 г. [12]), что обуславливает потребность в дальнейшей модернизации календаря и переходе на более широкое использование инактивированной полиовакцины (ИПВ).

Использование комбинированных вакцин, содержащих компоненты для профилактики нескольких инфекционных заболеваний, позволяет улучшить ситуацию по всем перечисленным направлениям, снизив при этом инъекционную нагрузку. Наиболее перспективным представляется использование вакцины Пентаксим (Санofi Пастер, Франция), график введения которой полностью соответствует срокам национального и региональных календарей прививок РФ.

Препарат содержит дифтерийный, столбнячный, бесклеточный коклюшный компоненты (АаКДС), инактивированную ИПВ и Нib-антиген (для профилактики Нib-инфекций).

Цель исследования — проведение фармакоэкономической оценки внедрения комбинированной пятивалентной вакцины в региональный календарь профилактических прививок для всей популяции детей и отдельно для групп риска на примере г. Краснодара.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для проведения фармакоэкономического анализа использовали метод моделирования ввиду длительного горизонта исследования, ведь отдаленные последствия вакцинации или их отсутствие необходимо фиксировать на протяжении всей жизни пациента.

Результаты оценивались с точки зрения методов анализа затраты–эффективность, затраты–полезность, влияние на бюджет.

Вакцинация всей когорты детей

В ходе анализа рассматривалась когорта детей, родившихся на территории г. Краснодара в 2012 г. и подлежащих вакцинации. С учетом 95% охвата вакцинацией количество детей составило 66 500 человек. Временной горизонт исследования — 70 лет (от момента вакцинации детей до предполагаемого перехода всех пациентов в абсорбирующее состояние — смерть). Такой выбор основывался на данных о средней ожидаемой продолжительности жизни в РФ [13].

В модели рассматривались отдельно сценарии вакцинации для всей когорты детей и детей групп риска.

Для всех детей сопоставлялись 2 альтернативные схемы вакцинации:

- **сценарий 0**, отражающий схему, реализуемую в настоящее время согласно региональному календарю профилактических прививок г. Краснодара;

- **сценарий 1**, соответствующий схеме вакцинации с использованием 4 инъекций пятивалентной комбинированной вакцины (табл. 1).

Вакцинация детей из групп риска

Согласно данным Росздравнадзора, на 2012 г. в Краснодаре проживают 7000 детей, относящихся к так называемым группам риска, получающих моновакцину против Нib-инфекции. Кроме того, для таких детей целесообразна вакцинация бесклеточной АаКДС и схема, включающая 4 инъекции инактивированной полиомиелитной вакцины. Именно поэтому мы рассмотрели 3 сценария вакцинации — текущую схему и 2 альтернативных:

- **сценарий 0**, отражающий схему, реализуемую в настоящее время в г. Краснодаре;
- **сценарий 1**, соответствующий схеме вакцинации с использованием 4 инъекций АаКДС-ИПВ/Нib-вакцины (табл. 2);
- **сценарий 2**, соответствующий схеме вакцинации с использованием 4 инъекций бесклеточной АаКДС (Инфанрикс).

Анализ затрат при вакцинации всей когорты детей

Фармакоэкономическое исследование предполагает соотнесение результата, полученного вследствие внедрения медицинской технологии, с затраченными на это ресурсами. Полнота и адекватный выбор учитываемых затрат оказывают прямое влияние на результат анализа [14, 15]. В данной работе были рассмотрены прямые и косвенные затраты, которые учитывались в соответствии с выбором точки зрения исследователя. Модель позволяет проводить анализ как с позиции системы здравоохранения, так и с позиции региона и общества в целом.

Стоимость каждой из схем складывалась из нескольких компонентов. Так, обозначив затраты на существующую схему вакцинации как C_s^0 , получим уравнение для расчета ее суммарной стоимости (1)*:

$$C_s^0 = V^0 + R^0 + N^0 + D^0,$$

где V^0 — стоимость вакцин (всех антигенов, применяемых в рамках существующей схемы); R^0 — затраты на доставку вакцины (или доведение ее до пациента); N^0 — затраты, связанные с нежелательными явлениями вакцинации; D^0 — затраты, ассоциированные со случаями болезни, возникшими на фоне вакцинации.

После переключения с текущей схемы иммунизации на альтернативную, затраты будут выглядеть так (2):

$$C_s^1 = V^1 + R^1 + N^1 + D^1,$$

где C_s^1 — затраты при сценарии вакцинации с 4 инъекциями комбинированной вакцины; V^1 — стоимость вакцин (всех антигенов, применяемых в рамках текущей схемы); R^1 — затраты на доставку вакцины (или доведение ее до пациента); N^1 — затраты, связанные с нежелательными явлениями вакцинации; D^1 — затраты, ассоциированные со случаями болезни, возникшими на фоне вакцинации.

Используя указанные выше равенства, получим уравнение для расчета инкрементальных затрат в результате перехода с одной схемы на другую (3):

$$\Delta C_s = C_s^0 - C_s^1 = (V^0 - V^1) + (R^0 - R^1) + (N^0 - N^1) + (D^0 - D^1).$$

* (1)–(7) — номер формулы по порядку.

Таблица 1. Анализируемые схемы вакцинации для всех детей

Исходная схема (Сценарий 0)												
Возраст, мес	Охват	0	0	1	2	3	4, 5	6	12	15	18	
Туберкулез			БЦЖ									
Гепатит В		ГВ		ГВ				ГВ				
Коклюш, дифтерия, столбняк						АКДС	АКДС	АКДС			АКДС	
Полиомиелит						ИПВ	ИПВ	ОПВ			ОПВ	
Нів-инфекция	12%					Нів	Нів	Нів			Нів	
Пневмококковая инфекция					ПКВ		ПКВ			ПКВ		
Грипп									Грипп			
Краснуха									Краснуха			
Корь, паротит									Корь– паротит			
Количество инъекций		1	1	1	1	3	4	3	3	1	2	20
Визиты		0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Схема с 4 инъекциями АаКДС-ИПВ/Нів (Сценарий 1)												
Возраст, мес	Охват	0	0	1	2	3	4, 5	6	12	15	18	
Туберкулез			БЦЖ									
Гепатит В		ГВ		ГВ				ГВ				
Коклюш, дифтерия, столбняк						АаКДС-ИПВ/Нів	АаКДС-ИПВ/Нів	АаКДС-ИПВ/Нів			АаКДС-ИПВ/Нів	
Полиомиелит												
Нів-инфекция	95%											
Пневмококковая инфекция						ПКВ	ПКВ				ПКВ	
Грипп									Грипп			
Краснуха									Краснуха			
Корь, паротит									Корь– паротит			
Количество инъекций		1	1	1	0	2	2	2	3	0	2	14
Визиты		0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	6

Примечание. АКДС — адсорбированная цельноклеточная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, АаКДС — адсорбированная ацеллюлярная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, ИПВ — инактивированная полиомиелитная вакцина, ОПВ — оральная (живая) полиомиелитная вакцина, ГВ — вакцина для профилактики гепатита В, ПКВ — пневмококковая конъюгированная вакцина, АаКДС-ИПВ/Нів — пятивалентная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b, конъюгированная.

Рассмотрим каждое слагаемое этого уравнения (табл. 3).

Для учета цен всех вакцин, применяемых для иммунизации детей с рождения до 18 мес в рамках календаря прививок, в качестве источников информации были использованы цены федеральных тендерных закупок (<http://www.zakupki.gov.ru>).

Стоимость логистики вакцин, а также ущерб, связанный с испорченными препаратами, были представлены усредненными международными данными [18].

Затраты на оплату труда медицинского персонала были рассчитаны, исходя из данных тарифов на медицинские услуги фонда обязательного медицинского страхования [19].

Затраты, ассоциированные со случаями болезни на фоне вакцинации, рассчитывали как сумму ущерба, связанного с госпитализацией по поводу различных форм

Нів-инфекции (см. табл. 3), а также тяжелых, инвалидизирующих осложнений Нів-менингита. Для расчета стоимости пребывания пациентов в стационаре использовали федеральный стандарт специализированной медицинской помощи детям при серозном менингите средней степени тяжести [20] и рекомендации по лечению пневмонии, отита, эпиглоттита, синусита и других форм Нів-инфекции [21]. Учитывали данные тарифов, территориальной программы государственных гарантий Краснодарского края [22], цены на медицинские услуги прайс-листов клиник Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [23] по состоянию на 2014 г., а также экспертное мнение докт. биол. наук, проф. А.Е. Платонова, заведующего лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора о длительности нахождения детей с различными видами осложнений в стационаре.

Таблица 2. Анализируемые схемы вакцинации для детей из групп риска

Исходная схема (Сценарий 0)												
Возраст, мес	Охват	0	0	1	2	3	4, 5	6	12	15	18	
Туберкулез			БЦЖ									
Гепатит В		ГВ		ГВ				ГВ				
Коклюш, дифтерия, столбняк						АКДС	АКДС	АКДС			АКДС	
Полиомиелит						ИПВ	ИПВ	ОПВ			ОПВ	
НіВ-инфекция	95%					НіВ	НіВ	НіВ			НіВ	
Пневмококковая инфекция					ПКВ		ПКВ			ПКВ		
Грипп									Грипп			
Краснуха									Краснуха			
Корь, паротит									Корь-паротит			
Количество инъекций		1	1	1	1	3	4	3	3	1	2	20
Визиты		0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Схема с 4 инъекциями АаКДС-ИПВ/НіВ (Сценарий 1)												
Возраст, мес	Охват	0	0	1	2	3	4, 5	6	12	15	18	
Туберкулез			БЦЖ									
Гепатит В		ГВ		ГВ				ГВ				
Коклюш, дифтерия, столбняк						АаКДС-ИПВ/НіВ	АаКДС-ИПВ/НіВ	АаКДС-ИПВ/НіВ			АаКДС-ИПВ/НіВ	
Полиомиелит												
НіВ-инфекция	95%											
Пневмококковая инфекция						ПКВ	ПКВ				ПКВ	
Грипп									Грипп			
Краснуха									Краснуха			
Корь, паротит									Корь-паротит			
Количество инъекций		1	1	1	0	2	2	2	3	0	2	14
Визиты		0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	6
Схема с 4 инъекциями АаКДС (Сценарий 2)												
Возраст, мес	Охват	0	0	1	2	3	4, 5	6	12	15	18	
Туберкулез			БЦЖ									
Гепатит В		ГВ		ГВ				ГВ				
Коклюш, дифтерия, столбняк						АаКДС	АаКДС	АаКДС			АаКДС	
Полиомиелит						ИПВ	ИПВ	ОПВ			ОПВ	
НіВ-инфекция	95%					НіВ	НіВ	НіВ			НіВ	
Пневмококковая инфекция					ПКВ		ПКВ			ПКВ		
Грипп									Грипп			
Краснуха									Краснуха			
Корь, паротит									Корь-паротит			
Количество инъекций		1	1	1	1	3	4	3	3	1	2	20
Визиты		0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8

Таблица 3. Компоненты инкрементального анализа затрат при переходе с одной схемы на другую

Компонент затрат	Составляющие компонента затрат	При учете точки зрения системы здравоохранения (прямые и непрямые медицинские затраты, руб.)	При учете точки зрения региона и общества в целом (все прямые и косвенные затраты, руб.)
$V^0 - V^1$ Разность затрат на вакцины, применяемые в рамках схемы S^0 и S^1	Разность между стоимостью всех вакцин, применяемых в рамках текущего сценария, и стоимостью вакцин при сценарии с комбинированной пентавалентной вакциной	-187 835 049	-187 835 049
$R^0 - R^1$ Разница затрат на доведение вакцины до пациента	Разница затрат на логику препаратов; ущерб от пришедших в негодность (просроченных, испорченных и т.д.) вакцин; стоимость утилизации отходов вакцинации при использовании разных схем	4 522 000	4 522 000
	Разница в стоимости введения различных вакцин	12 285 495	12 285 495
$N^0 - N^1$ Разница затрат, связанных с нежелательными явлениями вакцинации	Поствакцинальные реакции, связанные с природой коклюшного компонента (цельноклеточный/бесклеточный) в составе вакцин АКДС и АаКДС-ИПВ/НіВ. Учитывалась частота вызова скорой помощи и госпитализации при введении первых трех инъекций АКДС и АаКДС, согласно данным наблюдательного многоцентрового исследования [9]	19 061 782	19 061 782
	Нежелательные постинъекционные реакции, связанные с количеством инъекций. Учитывался подъем температуры у детей выше 38°C и как следствие — затраты на вызов бригады скорой помощи: при использовании АКДС и моновакцин по крайней мере у 2 детей из 10, при использовании комбинированной вакцины — у 1 из 10 [16]	18 487 000	18 487 000
$D^0 - D^1$ Затраты, ассоциированные со случаями болезни, возникшими на фоне вакцинации	Бремя НіВ-инфекции при использовании различных сценариев. Разница зависит исключительно от охвата детей вакцинацией против НіВ-инфекции при допущении, что эффективность моновакцин и АаКДС-ИПВ/НіВ одинакова. Текущий охват вакцинацией — 12% (доля годовой когорты детей первого года жизни, подлежащих вакцинации согласно действующему национальному календарю прививок), при сценарии 1 — 95%	16 094 665	142 176 590
	Ущерб в связи с заболеваемостью коклюшем при использовании различных сценариев. Согласно данным отечественных специалистов [10], 5–15% (в среднем 10%) детей не заканчивают полный курс прививок АКДС из-за развивающихся сильных общих реакций и осложнений, что делает возможным их заболевание коклюшем. Оценивался ущерб от этой инфекции при условии 10% заболеваемости детей, согласно российским данным по заболеваемости коклюшем для трех возрастных групп: <ul style="list-style-type: none"> • до 1 года; • от 2 до 14 лет; • от 15 до 17 лет [14]. Затраты на случай заболевания ребенка коклюшем рассчитывали согласно стандарту специализированной медицинской помощи детям при коклюше средней степени тяжести [17]	914 385	1 081 004
Итоговые инкрементальные затраты ($\Delta C_s = C_s^0 - C_s^1$)		-116 469 723	9 778 821

При расчете затрат на фармакотерапию использовали данные Реестра зарегистрированных цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты [24], в случае отсутствия необходимого лекарственного препарата в перечне — информацию о ценах с сайта <http://www.artehka.ru> [25].

В случае проведения анализа с точки зрения региона и общества учитывали также потери валового внутреннего продукта (ВВП) в связи с временной утратой трудоспособности (листок временной нетрудоспособности по ух-

ду за ребенком в соответствии с длительностью случая заболевания и количеством таких случаев).

Затраты на лечение длительных осложнений НіВ-инфекции, частота которых отражена в табл. 4, учитывались на протяжении всей жизни пациента (70 лет) и были дисконтированы по ставке 3%.

Как видно из табл. 3, наибольший компонент затрат — это бремя НіВ-инфекции.

При подсчете ущерба, связанного с длительными инвалидизирующими осложнениями НіВ-инфекции, дан-

Таблица 4. Эпидемиологические данные по Hib-инфекции в Краснодаре и РФ [3]

Показатель	Hib-менингит	Hib-пневмония	Другие инвазивные формы (эпиглоттит, сепсис и т.д.)	Неинвазивные формы (бронхит, синусит, отит, конъюнктивит)
Заболееваемость на 100 тыс. детей от 0 до 5 лет	13,9	50	2,3	139
Летальность, %	5	0,5	5	0

ные по прямым медицинским затратам были учтены только для случаев эпилепсии (диагностические и терапевтические мероприятия в первый и последующий годы) согласно стандарту медицинской помощи больным эпилепсией [26]. Для прочих осложнений (нарушений слуха, зрения, патологий опорно-двигательного аппарата и когнитивных расстройств) в виду отсутствия на момент исследования информации о медицинской помощи при этих патологиях были максимально учтены затраты согласно Федеральному перечню реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду (кохлеарные импланты, слуховые аппараты, инвалидные коляски и другие технические устройства) [27]. Данные расходы, хотя и возмещаются региональным бюджетом, не являются затратами системы здравоохранения [28].

Также были учтены следующие не прямые затраты, отражающие ущерб от Hib-инфекции (случаи инвалидизации и смерти) для региона и общества в целом:

- пособие по инвалидности детям до 18 лет;
- потери ВВП в связи с ограничением трудоспособности родителей, ухаживающих за детьми-инвалидами. Сделано допущение, что в 50% случаев родитель оставит работу и будет получать пособие по уходу за ребенком-инвалидом до момента достижения последним совершеннолетия, в 50% случаев — продолжит трудовую деятельность и воспользуется правом на 4 выходных дня ежемесячно;
- пособие по инвалидности после 18 лет и каждый год с 19 лет до конца жизни;
- дополнительные затраты (транспортные, коммунальные льготы, лекарственное обеспечение, реабилитационные мероприятия);
- потери ВВП в связи со смертью и инвалидизацией детей, их невозможностью работать после достижения 18 лет (за каждый год с 19 до 55 лет: при средней ожидаемой продолжительности жизни 70 лет каждый человек после достижения совершеннолетия мог бы работать около 35 лет).

Очевидно, что в полной мере оценить тяжесть бремени Hib-инфекции можно лишь проведя всестороннюю оценку прямых и косвенных затрат.

Анализ затрат при вакцинации детей из групп риска

Аналогично анализу затрат, проведенному для вакцинопрофилактики всех детей, был выполнен анализ затрат вакцинации детей из групп риска (табл. 5).

Из табл. 5 видно, что переход с текущей схемы вакцинации детей из групп риска к схеме с использованием АаКДС потребует большей суммы дополнительных денежных вложений по сравнению с переходом к схеме с 4 инъекциями АаКДС-ИПВ/Hib.

Анализ эффективности при вакцинации всей когорты детей

На следующем этапе исследования был проведен анализ эффективности. В качестве критерия были выбра-

ны добавленные (сохраненные) годы жизни (Life-Years Gained, LYG), которые рассчитывались для всей когорты детей на протяжении 70 лет. Результаты дисконтировались по ежегодной ставке 3%.

LYG в год лечения (t) рассчитывался по формуле (4):

$$LYG_{(t)} = K_{(t)}/100,$$

где $LYG_{(t)}$ — LYG за год лечения t; $K_{(t)}$ — количество живых пациентов, находящихся в модели в год лечения t.

Инкрементальный анализ «затраты–эффективность»

В случае если альтернативная медицинская технология (сценарий вакцинации 1) оказывается более дорогостоящей по сравнению с исходной (сценарий вакцинации 0), но вместе с тем и более эффективной, целесообразно выполнение инкрементального анализа «затраты–эффективность», который позволяет узнать уровень дополнительных затрат, которые необходимо потратить за достижение одной дополнительной единицы эффективности (1LYG), и его приемлемость в условиях РФ.

Инкрементальный коэффициент рассчитывался по формуле (5):

$$ICER = (Cost^0 - Cost^1) / (Ef^0 - Ef^1),$$

где $Cost^0$, $Cost^1$ — затраты (в руб.) на сценарии 0 и 1; Ef^0 , Ef^1 — показатели эффективности сценариев вакцинации 0 и 1, соответственно.

Результаты анализа представлены в табл. 6.

Инкрементальный анализ «затраты–полезность»

Фармакоэкономическая оценка внедрения комбинированной пентавалентной вакцины в региональный календарь профилактических прививок включала также проведение инкрементального анализа «затраты–полезность», при котором результаты медицинского вмешательства оцениваются с точки зрения потребителя медицинской технологии в единицах «полезности». Состояние абсолютного здоровья принимается равным 1, а патологии (в зависимости от тяжести) присваивается значение < 1 [29]. Количественно полезность выражена в сохраненных годах жизни с оценкой ее качества (Quality-Adjusted-Life-Years, QALY).

В качестве источника данных о потерях полезности в связи со смертью и инвалидизацией по причине 5 видов осложнений Hib-менингита было использовано исследование A. Livartowski и соавт. (табл. 7) [6].

Результаты инкрементального анализа «затраты–полезность», выраженные в виде коэффициента ICUR, рассчитывали по формуле (6):

$$ICUR = [(DC^0 + IC^0) - (DC^1 + IC^1)] / (Ut^0 - Ut^1),$$

где ICUR — инкрементальный коэффициент затраты–полезность (демонстрирует, каких дополнительных

Таблица 5. Компоненты инкрементального анализа затрат при вакцинации детей из групп риска

Компонент затрат	Составляющие компонента затрат	$C_s^0 - C_s^1$		$C_s^0 - C_s^2$	
		При учете точки зрения системы здравоохранения (прямые и непрямые медицинские затраты, руб.)	При учете точки зрения региона и общества в целом (все прямые и косвенные затраты, руб.)	При учете точки зрения системы здравоохранения (прямые и непрямые медицинские затраты, руб.)	При учете точки зрения региона и общества в целом (все прямые и косвенные затраты, руб.)
$V^0 - V^1$ Разность затрат на вакцины, применяемые в рамках схемы S^0 и S^1	Разность между стоимостью всех вакцин, применяемых в рамках текущего и одного из альтернативных сценариев	-13 799 240	-13 799 240	-19 252 800	19 252 800
$R^0 - R^1$ Разница затрат на доведение вакцины до пациента	Разница затрат на логистику препаратов	476 000	476 000	28 000	28 000
	Разница в стоимости введения различных вакцин	1 293 210	1 293 210	0	0
$N^0 - N^1$ Разница затрат, связанных с нежелательными явлениями вакцинации	Поствакцинальные реакции, связанные с природой коклюшного компонента (цельноклеточный/бесклеточный) в составе вакцин АКДС, АаКДС и АаКДС-ИПВ/НіВ	2 006 503	2 006 503	2 006 503	2 006 503
	Нежелательные постинъекционные реакции , связанные с количеством инъекций	1 946 000	1 946 000	0	0
$D^0 - D^1$ Затраты, ассоциированные со случаями болезни, возникшими на фоне вакцинации	Ущерб от НіВ-инфекции при использовании различных сценариев в случае вакцинации детей групп риска будет одинаковым, поскольку все дети получают вакцину против НіВ-инфекции либо в виде монопрепарата, либо в виде комбинированного. Согласно допущению модели, эффективность НіВ-антигена в составе моновакцин и комбинированного препарата одинакова	0	0	0	0
	Ущерб в связи с заболеваемостью коклюшем при использовании различных сценариев. Согласно данным отечественных специалистов [10], 5–15% (в среднем 10%) детей не заканчивают полный курс прививок АКДС из-за развивающихся сильных общих реакций и осложнений, что делает возможным их заболевание коклюшем	868 665	1 026 953	868 665	1 026 953
Итоговые инкрементальные затраты ($\Delta C_s = C_s^0 - C_s^1$)		-7 208 861	-7 050 573	-16 349 631	-16 191 343

вложений требует достижение одной дополнительной единицы полезности); DC^0 и IC^0 — прямые и непрямые затраты при сценарии 0; DC^1 и IC^1 — прямые и непрямые затраты при сценарии 1; Ut^0 и Ut^1 — полезность при реализации сценариев вакцинации 0 и 1 (значения показателя QALY).

Анализ «влияние на бюджет»

Поскольку ресурсы здравоохранения всегда ограничены, представлялось актуальным оценить финансовые последствия применения новой схемы вакцинопрофилактики. Использование анализа «влияние на бюджет» позволяет предположить, каким образом новая схема

Таблица 6. Результаты инкрементального анализа затраты–эффективность, затраты–полезность, влияние на бюджет исследуемых схем вакцинации для всех детей

Фармакоэкономический показатель	Сценарий 0	Сценарий 1
Суммарные затраты при проведении вакцинации, руб.: • с точки зрения системы здравоохранения • с точки зрения региона	573 067 439 705 951 874	689 537 162 696 173 052
Эффективность, добавленные годы жизни (LYG)	14	102
Инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность» (ICER), показывающий, какое количество денежных средств необходимо доплатить для достижения 1 дополнительного года жизни (LYG), руб., из расчета на всю когорту детей и временной горизонт 70 лет: • с точки зрения системы здравоохранения • с точки зрения региона и общества	-	1 316 533 < 2 ПГП → Сценарий при большем значении эффективности требует расходования дополнительных средств на единицу эффективности в размере, не превышающем 2 ПГП ↓ Приемлемый сценарий Сценарий при большей эффективности требует расходования меньших средств ↓ Доминантный сценарий
Полезность QALY (добавленные годы жизни с учетом ее качества)	14	104
Инкрементальный коэффициент «затраты–полезность» (ICUR), показывающий, какое количество денежных средств необходимо доплатить для достижения 1 дополнительного года жизни с поправкой на качество (QALY), руб., из расчета на всю когорту детей и временной горизонт 70 лет: • с точки зрения системы здравоохранения • с точки зрения региона и общества	-	1 298 846 < 2 ПГП → Сценарий при большей полезности требует расходования дополнительных средств на единицу полезности в размере, не превышающем 2 ПГП ↓ Приемлемый сценарий Сценарий при большей полезности требует расходования меньших средств ↓ Доминантный сценарий
Анализ влияния на бюджет, руб.: • с точки зрения системы здравоохранения • с точки зрения региона и общества	-	116 469 723 (необходимо доплатить при переходе со сценария 0 на сценарий 1) из расчета на всю когорту 9 778 821 позволит сэкономить переход со сценария 0 на сценарий 1

Примечание. Результаты рассчитаны на всю когорту детей с учетом временного горизонта 70 лет. Затраты, эффективность и полезность ежегодно дисконтировались по ставке 3%. ПГП — порог готовности платить.

Таблица 7. Частота тяжелых и инвалидизирующих осложнений Hib-менингита [23]; показатели полезности [6]

Осложнение	Потеря слуха	Судороги (эпилепсия)	Нарушения ОДС	Нарушения когнитивных функций	Нарушение зрения
%	33,6	12,6	11,6	9,1	6,3
Показатель полезности	0,977	0,840	0,371	0,371	0,840

Примечание. ОДС — опорно-двигательная система.

отразится на уровне затрат системы здравоохранения и региона [30].

Данный вид анализа подразумевает оценку суммарных расходов, связанных с внедрением новой схемы относительно всех видов затрат существующей схемы по формуле (7):

$$BIA = Cost^0 - Cost^1,$$

где $Cost^0$ — суммарный экономический эффект первого метода профилактики (руб.); $Cost^1$ — суммарный экономический эффект второго метода профилактики (руб.) [30].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

Согласно рекомендации комиссии по макроэкономике ВОЗ [30], схема вакцинации с позиций анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» может быть признана:

- **строго предпочтительной** (доминантной) в том случае, если она демонстрирует лучшую эффективность при более низких затратах;
- **экономически эффективной** в случае, когда схема при более низком значении коэффициента «затраты–эффективность» (или «затраты–полезность») требует расхода дополнительных средств по сравнению с альтернативами или же, если медицинская технология, демонстрирующая лучшую эффективность, находится в рамках принятого в условиях данной системы здравоохранения порога готовности платить (ПГП), то есть характеризуется инкрементальным коэффициентом «затраты–эффективность», не превышающим значения ПГП;
- **приемлемой**, если медицинская технология, демонстрирующая лучшую терапевтическую эффективность, находится в рамках принятого в условиях данной системы здравоохранения двукратного ПГП (характеризуется инкрементальным коэффициентом «затраты–эффективность», не превышающим значения 2 ПГП);
- **неэффективной**, если медицинская технология имеет большее значение коэффициента «затраты–эффективность» при меньшей терапевтической эффективности, или если ее ICER превышает принятый в условиях данной системы здравоохранения двукратный ПГП [28].

В соответствии с рекомендациями комиссии по макроэкономике ВОЗ [29], ПГП был рассчитан как трехкратный уровень валового регионального продукта на душу населения региона (Краснодарского края) и на 2014 г. составил 812957 руб. [13].

Выводы с учетом данных критериев для стратегии вакцинации всей когорты детей представлены в табл. 6.

Результаты анализа эффективности при вакцинации детей из групп риска

Аналогично сценарию вакцинации всей когорты детей в качестве критерия были выбраны добавленные (сохраненные) годы жизни (LYG), которые рассчитывались для всех детей из групп риска на протяжении 70 лет по формуле 5. Результаты дисконтировались по ежегодной ставке 3%.

Поскольку независимо от сценария вакцинации все дети групп риска получили вакцину для профилактики Ниб-инфекции в виде моно- или комбинированного препарата, а согласно допущению модели, эффективность этих вакцин равна, во всех трех случаях удалось сохранить одинаковое количество лет жизни.

Результаты анализа полезности при вакцинации детей из групп риска

Согласно анализу «затраты–полезность», для всех сценариев количество сохраненных лет качественной жизни (QALY) оказалось одинаковым. Как было описано выше, потери полезности в модели обусловлены осложнениями и летальными исходами по причине заболеваемости Ниб-менингитом. А поскольку при любом из трех сценариев дети групп риска получают одинаковый охват вакцинацией против Ниб-инфекции, показатели полезности оказываются равными.

Соответственно, доминантным окажется переход на тот сценарий, который потребует наименьших дополнительных вложений.

Анализ «влияние на бюджет» при вакцинации детей из групп риска

Аналогично анализу, проведенному для всех детей, по формуле 7 были определены результаты влияния на бюджет при переходе с текущего сценария на один из альтернативных с учетом точки зрения системы здравоохранения и региона (рис. 2).

Из рис. 2 следует, что переход с текущего сценария вакцинации детей групп риска к сценарию с 4 инъекциями препарата АаКДС-ИПВ/Ниб потребует вложения меньших средств по сравнению с переходом к сценарию с АаКДС (Инфанрикс). Таким образом, согласно анализу «влияние на бюджет» переход от текущей схемы вакцинации детей групп риска к схеме с комбинированной пятивалентной вакциной является доминантным.

Анализ чувствительности

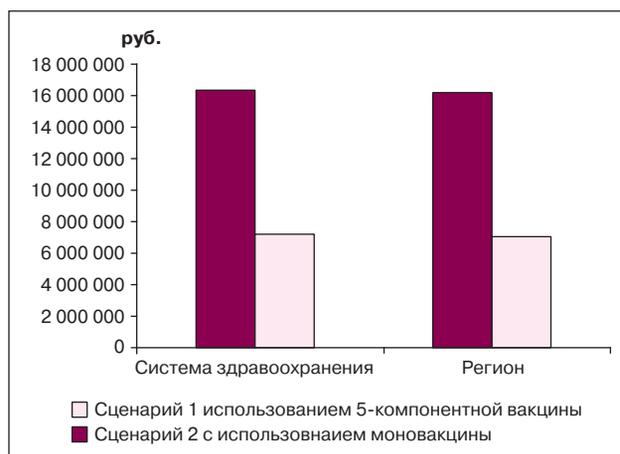
Для оценки адекватности фармакоэкономической модели и достоверности полученных результатов был проведен однофакторный анализ чувствительности. К переменным, которые в наибольшей степени могли повлиять на результат исследования, можно отнести цену пятивалентной вакцины и уровень заболеваемости Ниб-менингитом.

В ходе анализа обнаружено, что при варьировании стоимости препарата фармакоэкономические показатели также претерпевали изменения. Результаты анализа чувствительности продемонстрировали адекватность модели и устойчивость полученных фармакоэкономических выводов при изменении фактора стоимости пятивалентной комбинированной вакцины и уровня заболеваемости Ниб-менингитом в интервале от -20 до +20%, т. к. на всем протяжении интервала изменения инкрементального коэффициента не превышали принятого ПГП.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа были получены следующие данные. С точки зрения системы здравоохранения, сценарий с 4 инъекциями пятивалентной вакцины потребует дополнительных затрат в размере 1316533 руб. за единицу эффективности и 1298846 руб. за единицу полезности.

Рис. 2. Результаты анализа «влияние на бюджет» перехода от текущего сценария вакцинации детей из групп риска к сценарию 1 и сценарию 2 с точки зрения системы здравоохранения и региона



С позиции региона и общества, переход с текущего сценария к сценарию с комбинированной вакциной позволит сэкономить 9 778 821 руб. из расчета на всю когорту за весь временной горизонт. Таким образом, с позиции анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» и с учетом точки зрения системы здравоохранения переход к сценарию с 4 инъекциями комбинированной пятивалентной вакцины в рамках регионального календаря прививок Краснодара оказывается приемлемым, с точки зрения региона и общества — доминантным.

В случае вакцинации детей из групп риска с позиции анализа «влияние на бюджет» и с точки зрения системы здравоохранения переход от текущего сценария к сценарию с АаКДС потребует дополнительного вложения 16 349 631 руб., переход к сценарию с пятивалентной вакциной — 7 208 861 руб.; с позиции региона и общества — 16 191 343 и 7 050 573 руб., соответственно. При одинаковых показателях эффективности и полезности переход к сценарию с использованием 4 инъекций пятивалентной вакцины оказывается доминантным.

Результаты анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» могут значительно варьировать в зависимости от региона. В частности, большое влияние будут оказывать эпидемиологические данные, особенно частота заболеваемости Нib-менингитом у детей от 0 до 5 лет, процент инвалидизирующих осложнений в результате перенесенного менингита. Кроме того, стоит отметить влияние на результаты анализа таких экономических региональных характеристик, как валовый региональный продукт и средняя месячная заработная плата.

Также фактором, влияющим на результаты анализа и одновременно ограничивающим широкое использование импортных педиатрических вакцин, является относительно высокая стоимость таких препаратов (по сравнению с одновременным применением, например, отечественной АКДС и соответствующих монопрепаратов). С другой стороны, использование АаКДС-ИПВ/Нib оказывается предпочтительнее одновременного применения АаКДС, ИПВ и моновакцины против Нib-инфекции.

Проведенный анализ показывает необходимость учета при оценке нового сценария вакцинации не только прямых, но и косвенных затрат системы здравоохранения, которые несет регион и общество (потери ВВП, выплаты пособий по инвалидности и т.д.).

Проведенное фармакоэкономическое исследование демонстрирует целесообразность внедрения комбинированной пятивалентной вакцины в региональный календарь профилактических прививок как для всей когорты детей, так и отдельно для детей из групп риска.

Результаты исследования могут быть полезны для целей оптимизации графиков вакцинации по количеству инъекций с помощью внедрения комбинированных вакцин.

В данном исследовании также было показано, что применение комбинированной пятивалентной вакцины с ацеллюлярным коклюшным компонентом в рамках календаря прививок позволит снизить затраты, связанные:

- с нежелательными реакциями коклюшного компонента (согласно результатам анализа, проведенного для всей когорты детей, данные затраты снижены более чем на 80%: 23 608 786 руб. при исходном сценарии против 4 547 004 руб. при сценарии с пятивалентной вакциной с ацеллюлярным коклюшным компонентом из расчета временного горизонта 70 лет);
- с поствакцинальными реакциями;
- с логистикой вакцин;

- с оплатой труда медицинского персонала;
- с приобретением вспомогательного материала (шприцы, спиртовые салфетки).

В исследовании не были учтены другие возможные преимущества комбинированных педиатрических вакцин. Так, например, не представлялся возможным количественный учет следующих возможностей:

- уменьшение количества визитов в лечебно-профилактическое учреждение по поводу вакцинации может привести к снижению риска заражения ребенка от других детей, находящихся в лечебно-профилактическом учреждении, и, как следствие, снижению затрат на лечение, уменьшению количества листов временной нетрудоспособности по уходу за ребенком у родителей;
- повышение приверженности вакцинации как следствие более простого и удобного графика может способствовать формированию надежного популяционного иммунитета за счет более полного охвата населения прививками.

Допущения исследования

- Модель не учитывала расовые и половые различия детей.
- Показатели эпидемиологической эффективности вакцин считались эквивалентными для:
 - АКДС и АаКДС;
 - ОПВ и ИПВ;
 - Нib-антигена в составе комбинированного препарата и моновакцин для профилактики Нib-инфекции.
- Тяжелые последствия Нib-менингита, согласно модели, всегда приводили к инвалидизации. До 18 лет устанавливалась группа «ребенок-инвалид», после достижения совершеннолетия — 1-я группа инвалидности с полной потерей трудоспособности.

Выводы

1. С позиции инкрементального анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» сценарий 1, включающий 4 инъекции комбинированной пятивалентной вакцины для всех детей, в том числе групп риска, является доминантным (строго предпочтительным) с точки зрения региона и приемлемым (согласно анализу «затраты–эффективность») и экономически эффективным (согласно анализу «затраты–полезность») с точки зрения системы здравоохранения.
2. С позиции анализа «влияние на бюджет» переход с текущей схемы вакцинации к схеме с применением комбинированной вакцины для всех детей, в том числе групп риска при учете затрат системы здравоохранения потребует дополнительного расхода денежных средств на финансирование закупок вакцин. Исходя из интересов региона в целом, сценарий 1 является доминантной стратегией, так как в конечном итоге позволяет сэкономить денежные ресурсы.
3. Проведенное фармакоэкономическое исследование демонстрирует целесообразность внедрения комбинированной пятивалентной вакцины в региональный календарь профилактических прививок как для всей когорты детей, так и отдельно для детей из групп риска.
4. В ходе анализа также было выявлено, что применение комбинированной вакцины в рамках регионального календаря профилактических прививок позволит снизить затраты, связанные:
 - с нежелательными реакциями коклюшного компонента;
 - с поствакцинальными реакциями;

- с логистикой вакцин;
- с оплатой труда медицинского персонала;
- с приобретением вспомогательного материала (шприцы, спиртовые салфетки).

Кроме того, применение комбинированных вакцин позволяет снизить так называемые неосознаваемые затраты, которые редко принимаются во внимание организаторами здравоохранения, но очень важны для пациентов (снижение ощущения боли, страха у ребенка, беспокойства и дискомфорта у ребенка и родителей и др.).

Оценка применения комбинированных препаратов с бесклеточным коклюшным компонентом — перспек-

тивное направление фармакоэкономического анализа, который может быть проведен как на региональном, так и федеральном уровнях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность сотрудникам ФГБУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Доступ из справочно-правовой системы «КонсультантПлюс».
2. Ишмухаметов А.А., Дьяков И.Н. Национальный календарь профилактических прививок. Современные реалии и перспективы развития. *Ремедиум*. 2013; 12: 3–10.
3. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b. Методические рекомендации. М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2010. 41 с.
4. Приложение № 1 к протоколу коллегии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 26.06.2014 № 5. Решение коллегии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора и профилактики бактериальных менингитов в Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/71d/reshenie-kolleгии-5.pdf>
5. Федоров А.М., Ляшко В.В. Вся правда о прививках. М.: Метафора. 2012. 429 с.
6. Livartowski A., Boucher J., Detournay B., Reinert P. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine*. 1996; 14: 495–500.
7. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Фёдоров А.М. Гемофильная инфекция типа b и перспективы борьбы в России. *Детские инфекции*. 2003; 4: 51–53.
8. Edmond K., Clark A., Korczak V.S., Sanderson C., Griffiths U.K., Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 317–328.
9. Таточенко В.К., Намазова Л.С., Харит С.М. Реактогенность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка: результаты наблюдательного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (4): 32–38.
10. Харит С.М., Черняева Т.В., Начарова Е.П., Васильева Г.А., Рулева А.А. Оценка безопасности ревакцинации детей старше 1,5 лет против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b вакциной Пентаксим. *Журнал инфектологии*. 2009; 1 (2/3): 73–78.
11. Волянский А.Ю., Ярымыш А.Д., Ямчицкая А.А. Опыт применения комбинированных вакцин, содержащих ацеллюлярный коклюшный компонент. *Вакцинация*. Новости вакцинопрофилактики. [Электронный ресурс]. URL: <http://medi.ru/doc/15b3505.html>
12. О случаях вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации. URL: http://www.09.rospotrebnadzor.ru/news/-/asset_publisher/h4Wo/content/Accessed 2014-0
13. Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru>
14. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа затрат при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2011; 3: 3–6.
15. Gidengil C., Lieu T.A., Payne K., Rusinak D., Messonnier M., Prosser L.A. Parental and societal values for the risks and benefits of childhood combination vaccines. *Vaccine*. 2012; 30 (45): 3445–3452.
16. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году». URL: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1178
17. Приказ от 24 декабря 2012 г. № 806н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при коклюше средней степени тяжести». Зарегистрировано в Минюсте России 29 января 2012 г. № 26888.
18. Immunization essentials: a practical field guide [Chapter 10. Costs and financing]. USAID. 2003. URL: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PNACU960.pdf
19. Тарифы на медицинские услуги МГФОМС. [Электронный ресурс]. URL: http://www.mgfoms.ru/?page_id=5198
20. Приказ от 24 декабря 2012 г. № 1536н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при серозном менингите средней степени тяжести». Зарегистрировано в Минюсте России 22 марта 2013 г. № 26664.
21. Баранов А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ), лечению пневмонии у детей. 2014. URL: <http://www.posminzdrav.ru/documents>
22. Постановление Правительства РФ от 28.12.2012 № 661-ПП «О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6823-proekt-postanovleniya-pravitelstva-rf-ot-25-iyulya-2012-g>
23. Прайс-лист клиник Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. URL: <http://www.mma.ru>
24. Реестр зарегистрированных цен на ЖНВЛП. URL: <http://www.minzravsoc.ru/medicine>
25. Поиск лекарств в аптеках России. URL: <http://www.aptechka.ru>
26. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.02.2005 № 174. Стандарт медицинской помощи больным эпилепсией. URL: <http://www.consultant.ru>
27. Федеральный перечень реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2005 г. № 2347-р. URL: http://www.voginfo.ru/main/legal_support/317
28. Куликов А.Ю., Акимова Ю.И. Методология фармакоэкономического анализа вакцинопрофилактики. *Фармакоэкономика*. 2013; 1: 4–10.
29. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. *Фармакоэкономика*. 2010; 1: 7–11.
30. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: ООО Издательство «Медицина». 2011. 128 с.