

Н.И. Брико¹, Ю.В. Лобзин², А.А. Баранов^{1, 3, 6}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 6}, С.В. Ильина⁴,
И.С. Королёва⁵, С.М. Харит², С.В. Сидоренко², В.К. Таточенко³, Н.А. Маянский^{1, 3}, Т.В. Куличенко³,
Р.В. Полибин¹, А.У. Сабитов⁷, О.П. Ковтун⁷, В.В. Романенко⁷

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

² НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁴ Иркутский государственный медицинский университет, Российская Федерация

⁵ ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁷ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы

Контактная информация:

Ильина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекций ИГМУ

Адрес: 664043, Иркутск, ул. Конева, д. 90, e-mail: dr_ilina@yahoo.com

Статья поступила: 02.05.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

8

Статья посвящена профилактике пневмококковых инфекций, которые являются одними из ведущих в структуре заболеваемости детей раннего возраста. Учитывая включение вакцинации против данной инфекции в российский Национальный календарь профилактических прививок, в свете прогнозирования ожидаемого эффекта массовой иммунизации авторы анализируют международные подходы к оценке результативности вакцинации. Обсуждаются сложности трактовки эпидемиологических, иммунологических и клинических данных при отсутствии исследований по прямому сравнению препаратов. Показана необходимость многокомпонентного подхода к оценке эффективности программ иммунизации, включающего оптимизацию эпидемиологического надзора, утверждение стандартного определения случая, учет результатов предрегистрационных клинических исследований вакцин и пострегистрационного наблюдения в сходных популяциях.

Ключевые слова: эффективность вакцинации, эпидемиология, иммуногенность, корреляты защиты, пневмококковая инфекция, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 8–15)

N.I. Briko¹, Y.V. Lobzin², A.A. Baranov^{1, 3, 6}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 3, 6}, S.V. Ilyina⁴, I.S. Korolyova⁵, S.M. Kharit²,
S.V. Sidorenko², V.K. Tatchenko³, N.A. Mayanskiy^{1, 3}, T.V. Kulichenko³, R.V. Polibin¹, A.U. Sabitov⁷, O.P. Kovtun⁷,
V.V. Romanenko⁷

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

² Research Institute of Pediatric Infections, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Irkutsk State Medical University, Russian Federation

⁵ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

⁶ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

⁷ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Vaccination Effectiveness Analysis: Main Approaches and Controversial Issues

The article is dedicated to prevention of pneumococcal infections, which remain among the most common diseases in infants. The authors analyze international approaches to vaccination effectiveness assessment in light of predicting the expected effect of cohort immunization, given introduction of vaccination against this infection to the Russian National Immunization Calendar. The article presents a discussion of difficulties in interpreting epidemiological, immunological and clinical data in the absence of studies on direct comparison of drugs. The authors demonstrate the need in multicomponent approach to immunization program effectiveness analysis, which would include optimization of epidemiological vigilance, adoption of the standard definition of a case, registration of results of prelicensure clinical trials of vaccines and postlicensure follow-up in similar groups of patients.

Key words: vaccination effectiveness, epidemiology, immunogenicity, protection correlate, pneumococcal infection, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 8–15)

В современном мире тема эффективности вакцинопрофилактики относится к числу наиболее актуальных. Особую важность этот вопрос приобретает, когда речь идет о вакцинопрофилактике как о массовом мероприятии, поскольку к общепринятым показателям иммунологической или клинической эффективности (efficacy) и показателям эпидемиологической или полевой эффективности (effectiveness) [1] присоединяются еще и вопросы экономичности. Критерии в значительной степени взаимосвязаны: какой бы экономичной не была применяемая вакцина, недостаточная эпидемиологическая эффективность сделает неэффективным (в широком понимании этого термина) само прививочное мероприятие.

Вакцинопрофилактика — это предупреждение развития инфекционных болезней с помощью биологических препаратов (вакцин). Однако, в отличие от данного выше определения оценка эффективности вакцинации не является такой же простой и однозначной. В частности, когда мы говорим об эффективности, важно, с каких позиций мы рассматриваем вакцинопрофилактику — как меру создания индивидуальной защиты или же в качестве противоэпидемического мероприятия. В первом случае не учитывается эффект непрямой (популяционной) защиты, достаточно хорошо доказанный для ряда вакцин. В другом — необходима комплексная оценка эффективности, учитывающая и непрямой эффект, и показатель охвата вакцинацией, и влияние вакцинопрофилактики на проявления эпидемического процесса: уменьшение соответствующей заболеваемости и смертности, отсутствие вспышечной заболеваемости, сглаживание многолетней и сезонной цикличности, изменение возрастной структуры больных и структуры клинических форм заболевания.

Вакцинопрофилактика оказывает эффект как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. К индивидуальным эффектам относятся формирование иммунного ответа, защита вакцинированного человека от инфицирования или от тяжелых форм болезни, уменьшение степени и/или продолжительности инфицированности. К популяционным — снижение уровня заболеваемости, уменьшение доли тяжелых форм заболевания, прерывание передачи инфекции, непрямой популяционный эффект в отношении непривитого населения, снижение прямых и косвенных расходов общества. Соответственно, при проектировании программ иммунизации необходимо четко определить интересы: индивидуальный или популяционный эффект является конечной целью программы.

Если цель программы — не только уменьшение заболеваемости (или тяжелых форм болезни) в целевых группах, но и прекращение циркуляции возбудителя, снижение заболеваемости среди населения в целом, уменьшение бремени болезни для общества, то необходимо применение вакцины, эффективность которой по этому аспекту доказана в популяционных эпидемиологических исследованиях и на практике.

Следует также отметить, что оценка эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики в значительной степени зависит от используемых методов эпидемиологического надзора, которые в разных странах могут существенно отличаться [2].

Эпидемиологический надзор может быть основан на изучении суммарных или индивидуальных данных о конкретном заболевании. Так называемый рутинный эпиднадзор осуществляется на базе лечебного учреж-

дения — суммируются сведения о числе случаев регистрируемых заболеваний, выявленных сотрудниками лечебно-профилактического учреждения за определенный период.

Эпиднадзор, при котором исходным пунктом является идентификация или выделение в лаборатории конкретного микроорганизма (лабораторный надзор), может иметь контрольно-выборочный (дозорный) характер, когда данные собираются с какой-то определенной территории на базе специализированных центров. Также выделяют надзор за инфекционными болезнями, основанный на результатах серологических исследований — выявление иммунологических маркеров среди различных групп населения.

Согласно Европейскому руководству по оценке клинической эффективности вакцин, в некоторых случаях можно обойтись без предварительных (предрегистрационных) эпидемиологических исследований эффективности, ограничиваясь только данными об иммуногенности, однако эти случаи весьма ограничены [3]. В частности, когда:

- представлены доказательные сведения о корреляции иммуногенности вакцинного препарата и его эпидемиологической эффективности, как, например, для вакцин против дифтерии и столбняка;
- заболевание, для защиты от которого создается вакцина, не регистрируется в настоящее время (оспа), регистрируется редко (бруцеллез, ку-лихорадка) или фиксируется в виде коротких непредсказуемых вспышек (некоторые геморрагические лихорадки).

Если иммуногенность вакцины не имеет доказанной корреляции с защитной эффективностью, и исследования эпидемиологической результативности неисполнимы, то в некоторых случаях допускается заключение о наличии у вакцины защитных свойств на основании сравнения иммуногенности с аналогичными вакцинами, для которых таковые уже доказаны [3–6]. Такие допущения возможны, когда вакцинопрофилактика заболевания используется давно и достаточно успешно (ацеллюлярные коклюшные вакцины).

Таким образом, Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) не рекомендует в стандартных случаях ограничиваться только изучением иммуногенности вакцины без представления данных о ее эпидемиологической эффективности. И эта позиция представляется в высшей степени логичной, поскольку иммуногенность вакцинного препарата, то есть его способность вызывать синтез соответствующих антител в высоких концентрациях, далеко не во всех случаях коррелирует с протективной эффективностью [4–6]. Более того, рутинные исследования иммунологической эффективности не в полной мере раскрывают качество иммунного ответа на вакцинный препарат, не учитывая ряд его важных составляющих. Так, например, известно, что первичный иммунный ответ на введение антигена связан в первую очередь с синтезом короткоживущего класса антител (IgM), а также с низкоavidными антителами класса IgG, которые, имея низкое сродство к антигену, не всегда в полной мере могут обеспечить очищение организма от инфекционного агента [7–10].

Известно, что в ответ на любой антиген иммунная система реализует целый комплекс реакций, задействующих клеточное и гуморальное звенья, врожденные и приобретенные механизмы иммунного ответа [7–13]. Именно поэтому крайне важно понимать, что конкретно

подразумевается под выражением «вакцина индуцирует иммунный ответ».

С учетом вышеизложенного, исследования иммунологической эффективности вакцинопрофилактики имеют ряд ограничений, к которым, в частности, относятся перечисленные ниже особенности [7–13]. В ранние сроки после вакцинации (1–4 мес) иммунный ответ связан преимущественно с синтезом антител класса IgM, которые, имея первоначально высокий уровень, достаточно быстро исчезают из циркуляции, не обеспечивая длительной защиты. С другой стороны, отсутствие циркулирующих антител в поздние сроки после вакцинации не свидетельствует об отсутствии защиты, которая реализуется за счет клеток иммунной памяти. Хорошим примером могут служить исследования в популяции лиц, вакцинированных против вирусного гепатита В: даже при отсутствии циркулирующих антител в крови заболеваемость в этой группе населения значительно ниже, чем в невакцинированной популяции [14]. Рутинные исследования иммуногенности не включают изучения влияния вакцинного препарата на систему врожденного иммунитета. Между тем именно эта система является первой линией защиты, препятствующей внедрению в организм инфекционного агента. Косвенно о наличии этой защиты можно судить по влиянию вакцинопрофилактики на частоту носительства возбудителя [15].

Говоря об исследованиях иммуногенности вакцин, следует отметить, что имеется существенное различие в требованиях, предъявляемых к новым препаратам и тем, для которых данные о корреляции иммуногенности с протективными свойствами уже существуют [4–6]. В случае, когда речь идет об аналоге уже известной вакцины, достаточно обычных данных об иммуногенности, тогда как для новой вакцины необходимо изучить большое количество показателей гуморального иммунного ответа, в частности определить не только уровень циркулирующих антител, но и их класс, подкласс и основной эффект (нейтрализация, бактерицидность или опсоническая способность) [4–6, 16]. Необходимо определить, имеется ли корреляция между лабораторными методами, изучающими функциональную активность антител (например, реакция нейтрализации), и нефункциональными методами (такими, как иммуоферментный анализ). Должна быть описана кинетика иммунного ответа: продолжительность лаг-фазы до появления антител, уровень сероконверсии, индукция иммунной памяти, появление антигенспецифических секреторных IgA. Качественное описание образующихся в результате вакцинации антител включает их специфичность и/или способность к распознаванию эпитопов и avidности, а также изменение этих характеристик с течением времени и при введении последующих доз препарата. И, наконец, оценивается возможный потенциал формирования перекрестно-реагирующих антител или иммунных комплексов; изучаются некоторые факторы, способные повлиять на иммунный ответ (например, циркулирующие материнские антитела у ребенка первых месяцев жизни) [4–7]. Не менее важной (а для некоторых вакцин — имеющей решающее значение) является оценка Т-клеточного звена иммунитета: определение количества и качества Th1, Th2, Т регуляторных клеток, Т клеток памяти, а также соответствующих цитокинов [7–13].

В настоящее время существует ряд вакцин, для которых корреляция между иммуногенностью и протективной способностью (эпидемиологической эффективностью) является доказанной, при этом определены уровни антител, обеспечивающие надежную защиту от соответствующей

инфекции [4–7]. В случае же, когда данная связь не является хорошо изученной, необходимо дополнять исследования по иммуногенности вакцинного препарата данными о его эпидемиологической эффективности [4–13, 16].

Заключение о действенности вакцины без представления исследований о ее эпидемиологической эффективности и/или корреляции с иммуногенностью возможно в случаях, когда вышеуказанные исследования по объективным причинам не могут быть проведены. Однако, невозможность проведения таких исследований должна быть надежно обоснована. В случае, когда проводится сравнение эффективности различных вакцин (если не проводилось исследований по прямому сравнению эффективности препаратов), важно соблюдать несколько основных принципов:

- 1) сравнивать данные, полученные в сходных популяциях. Учитываются климатические условия проживания, уровень рождаемости (т. е. численность когорты), история предыдущей вакцинации, уровень заболеваемости при одинаковых схемах иммунизации, при этом схемы с 3 или 4 дозами вакцины должны сравниваться попарно в соответствии с количеством доз ($3 + 1$ с $3 + 1$, $2 + 1$ с $2 + 1$);
- 2) учитывать возраст ребенка на момент начала вакцинации, количество доз в первичной серии и количество ревакцинирующих доз;
- 3) учитывать охват иммунизацией в подлежащей когорте (доля детей, привитых в соответствии с рекомендованной схемой) и соблюдение схемы по возрасту;
- 4) учитывать наличие или отсутствие «догоняющей» вакцинации (вакцинация детей старше 1 года вплоть до 5 лет — для ускорения охвата);
- 5) учитывать срок наступления эффекта и длительность программы иммунизации;
- 6) иметь обоснованные критерии отбора случаев заболевания;
- 7) для отслеживания тенденций естественной флуктуации возбудителей и определения эффекта вакцинации учитывать охват возрастных групп и длительность эпидемиологического надзора до начала программы вакцинопрофилактики. Принимать во внимание покрытие возбудителей, то есть состав и число их разновидностей (штаммов, серотипов) в вакцине.

В качестве примера рассмотрим пневмококковые вакцины, что весьма актуально для Российской Федерации в связи с внесением с 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок иммунизации против пневмококковой инфекции.

Для противопневмококковых вакцин, содержащих либо просто полисахариды (ППВ23) [17–22], либо полисахариды, конъюгированные с белком-носителем (ПКВ) [23–25], показателем наличия иммунного ответа является выработка серотип-специфических антител на полисахаридный компонент. Антительный ответ оценивается с помощью биохимических иммунных реакций методом иммуоферментного анализа (ИФА), в конечном результате рассчитывается средняя геометрическая концентрация антител против конкретного серотипа пневмококка у всех привитых [16–21]. Методики ИФА и пределы чувствительности могут отличаться в разных лабораториях. Помимо количественного определения важна также функциональность антител, то есть их способность действительно стимулировать уничтожение пневмококка, реализующаяся через опсонизацию — присоеди-

ние антител к капсуле микроба, изменение ее физико-химического состояния (размягчение), что необходимо для последующего фагоцитоза пневмококка макрофагом, который поддерживается также с помощью системы комплемента. Методики, которые позволяют оценить этот показатель, основаны на так называемой опсонофагоцитирующей активности (ОФА) — стимулировании фагоцитоза полученными после вакцинации антителами. И ИФА, и ОФА применяются, в первую очередь, для упрощения процесса регистрации новых вакцин и не используются в широкой клинической практике для определения качества защиты от пневмококка в вакцинированных популяциях [4–7, 16–21].

Уровень (концентрация) и титр (функциональность) антител служат лишь коррелятами возможной защиты, определяемыми статистическими методами на основании клинических исследований эффективности вакцин [4–7, 16–21]. Для пневмококковых вакцин в ходе пред-регистрационных клинических исследований 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины были отработаны следующие показатели: 0,2–0,35 мкг/мл — минимально необходимая концентрация серотипспецифических антител для защиты от инвазивных пневмококковых инфекций; 1:8 — минимальный титр (разведение) антител, демонстрирующий, что эти антитела в принципе функциональны [4–7, 16]. Таким образом, традиционно под иммуногенностью пневмококковых вакцин (индукцией иммунного ответа) принято понимать наличие, концентрацию и титры антител.

Однако, до сих пор для пневмококковых вакцин четко не установлены уровни и титры антител, требуемые для возможной защиты от неинвазивных (без попадания пневмококка в кровь или другую исходно стерильную жидкость) заболеваний: отитов, синуситов и носительства в носоглотке. Учитывая этот факт, для заключения об эффективности пневмококковых вакцин важны не только оценка иммуногенности (антительного ответа), но и эпидемиологический надзор — фиксация динамики заболеваемости до и после внедрения той или иной вакцины, а также наблюдение за привитыми и непривитыми контингентами (истинная оценка защиты, обеспечиваемой вакциной при ее применении) [26–31].

Несоответствие в вирулентности и клиническом воздействии различных серотипов пневмококка имеет важное значение с точки зрения общественного здравоохранения, так как доступные вакцины являются серотип-специфичными и воздействуют на ограниченное число серотипов [30, 32–34]. По данным эпидемиологических наблюдений, проведенных в разных странах мира, показано, что пневмококковые вакцины наиболее эффективно защищают от инвазивных заболеваний, вызванных теми серотипами, которые включены

в состав вакцины, и в меньшей степени эффективны в отношении инфекций слизистых оболочек (при отитах, синуситах) и носительства [19–21, 27–31]. В ряде работ было продемонстрировано, что для защиты от неинвазивных инфекций требуются гораздо более высокие титры антител, чем для защиты от инфекций, сопровождающихся наличием возбудителя в крови [7, 21].

Таким образом, исследование иммуногенности вакцин все же важно для оценки потенциальной возможности защиты, но определение антител является лишь одним из методов, который требует дополнения эпидемиологическими данными.

Выбор серотиповой композиции лицензированной в 2000 г. первой конъюгированной 7-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ7) был предварен изучением циркуляции различных серотипов *Streptococcus pneumoniae* среди целевых групп населения, а также роли отдельных серотипов в патологии человека. Выбранные серотипы 4, 6В, 9В, 14, 18С, 19F и 23F являлись, согласно результатам исследования, самыми частыми возбудителями инвазивных пневмококковых инфекций у детей [27–29]. Продолжающиеся после начала массовой иммунизации детей первых лет жизни эпидемиологические исследования показали значительное снижение роли серотипов, входящих в ПКВ7 [27–29]: по данным США, с 70% из всех изолятов, полученных от детей ≤ 5 лет в довакцинальный период, до 1,9% в 2011 г. [35].

Однако, при существенном общем снижении пневмококковых инвазивных и неинвазивных заболеваний возросла роль некоторых других серотипов (в первую очередь 19А и 3), что нашло отражение в дальнейших разработках вакцинных препаратов. В данном контексте огромный интерес представляют данные, опубликованные D.G. McIntosh и соавт., в которых демонстрируется глобальное возрастание роли серотипов 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А [28]. При этом авторы указывают, что состав применяемых в настоящее время пневмококковых вакцин имеет достаточно высокий уровень соответствия циркулирующим серотипам — 65–85% для 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ10) и 80–90% для 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), а также рекомендуют проведение постоянного мониторинга циркулирующих серотипов пневмококка. В табл. приведены данные о распространенности вакцинных серотипов в США в 2010–2011 гг., что отражает влияние массовой иммунизации ПКВ7 с 2000 г. и перехода на ПКВ13 в 2009 г. (адаптировано по [35]).

В 2010 г. в Европейском Союзе была усилена система надзора за инвазивными пневмококковыми инфекциями, координируемая Европейским центром контроля заболеваний (European Centre for Disease Control, ECDC).

Таблица. Распространенность вакцинных серотипов *S. pneumoniae* в США, 2010–2011 гг.

Возраст	Серотипы, входящие в ПКВ7 (% среди всех изолятов)							
	4	6В	9В	14	18С	19F	23F	Всего
≤ 5 лет	0	0	0	0	0	1,9	0	1,9
Все	0,3	0,6	0,1	0,1	0,2	2,7	0,2	4,1
	Дополнительные серотипы ПКВ13 (% среди всех изолятов)							
	1	3	5	6А	7F	19А	Всего	
≤ 5 лет	0	4,1	0	0,3	1,1	34,1	39,5	
Все	0,1	9,3	0,1	0,4	4,9	20	34,8	

По результатам первого года сбора данных был подготовлен отчет, содержащий следующие выводы [36]:

- 10 наиболее часто встречающихся серотипов в возрастных группах младше пяти лет (в порядке убывания частоты): 19A, 1, 7F, 14, 3, 6B, 19F, 22F, 12F, 5;
- 10 наиболее часто встречающихся серотипов в возрастных группах старше 15 лет (в порядке убывания частоты): 1, 19A, 7F, 14, 3, 19F, 12F, 6B, 5, 22F;
- теоретическое покрытие ПКВ7, ПКВ10 и ПКВ13 у детей младше пяти лет составляло 19,2; 46,1 и 73,1%, соответственно;
- теоретическое покрытие ПКВ7, ПКВ10 и ПКВ13 в возрастных группах старше 15 лет составило 17,9; 36,2 и 56,9%, соответственно;
- 22F, 8, 12F, 9N — наиболее часто сообщаемые серотипы, вызывающие инвазивные пневмококковые инфекции, не охваченные существующими конъюгированными вакцинами. Об этих серотипах сообщалось в основном в возрастных группах старше 15 лет, и они теоретически покрываются пневмококковыми полисахаридными вакцинами (PPV23);
- антибиотиками, в отношении которых доля невосприимчивых пневмококков наиболее высока (промежуточная + стойкая резистентность), являются эритромицин (17,6%) и пенициллин (8,9%). О множественной лекарственной устойчивости (определена как устойчивость к трем или более классам антибиотиков) к пенициллину, эритромицину и цефотаксиму сообщалось для серотипов 1, 14, 19A, 19F, 23F.

Ассоциация отдельных серотипов пневмококка с различными клиническими формами заболевания является хорошо известной [32–34]. Так, серотипы 14, 6B, 18C, 19F, 6A чаще вызывают менингиты; серотипы 1, 3, 19A — эмпиему и тяжелые пневмонии, а менингиты — значительно реже. Причиной острых средних отитов чаще всего становятся серотипы 3, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F. Плевропневмонии чаще развиваются при инфицировании серотипами 1, 3, 5, 7F, 14 и 19A, что и обусловило отсутствие значимого снижения и даже повышение частоты эмпием и плевропневмоний после внедрения ПКВ7, так как в ее составе из вышеназванных присутствовал только серотип 14 [28, 29, 32–34]. Таким образом, изучение распространенности серотипов пневмококка в популяции важно не только перед началом массовой вакцинации, но и в период ее проведения.

На сегодняшний день эпидемиологические данные, полученные в разных странах мира (США, Великобритании, Франции, Канаде, Гонконге, Новой Зеландии, Финляндии, Бразилии, Уругвае, Аргентине, Израиле) [27–43], убедительно демонстрируют, что для действительно качественной защиты от пневмококковых инфекций (инвазивных и неинвазивных) требуется наличие конкретного серотипа в составе вакцины, в противном случае предсказать и оценить истинную эффективность вакцинации и точное развитие эпидемической ситуации в отношении этого серотипа не представляется возможным. Исходя из этих соображений, для пневмококковых вакцин указывается точный состав серотипов (не просто количество или серогруппа, а детализация вплоть до подтипа: например, 15B, 9V, 23F и т.д.) [22–25], а Всемирная организация здравоохранения рекомендует получение эпидемиологических данных о распространенности серотипов в стране (как вызывающих заболевания, так и просто циркулирующих у здоровых носителей) как минимум за 2 года до и в течение 5 лет после внедрения программы массовой иммунизации ПКВ [30].

Пневмококковые вакцины, являясь комбинированными (ассоциированными, поливалентными) препаратами, включают антигены возбудителей, имеющих различную распространенность на отдельных территориях, а также в различных возрастных группах. Исходя из этого, данные о доле вакцинных серотипов среди всей популяции микроорганизмов, циркулирующих на конкретной территории, а также среди серотипов, распространенных в целевых группах населения, являются необходимыми для оценки эффективности вакцинопрофилактики как противоэпидемического мероприятия [1, 30, 44]. Наличие того или иного серотипа в циркуляции на какой-либо территории страны, пусть даже и в небольшом проценте случаев инфекции (инвазивной, неинвазивной или при носительстве), определяет необходимость выбора для массовой иммунизации населения вакцины, позволяющей защитить от этого возбудителя.

Как было показано на примере ряда инфекций (дифтерия, коклюш, полиомиелит и корь), эпидемиологическая эффективность в значительной степени зависит от полноты охвата вакцинацией, чтобы создать иммунную прослойку и не допустить распространения инфекции. Существенное снижение уровня охвата прививками неминуемо сказывается на популяционном (коллективном) иммунитете и делает возможным резкое ухудшение эпидемической ситуации. Для пневмококковых вакцин важно, чтобы оптимальный препарат применялся на территории всей страны, так как при одновременном использовании вакцин с меньшим покрытием возбудителей результат программы вакцинации может быть нивелирован за счет потенциального заноса возбудителя с территорий, где применялась вакцина с неоптимальным покрытием и сохраняющейся циркуляцией невакцинных серотипов. Этому могут способствовать и значимо ускорившиеся в последние десятилетия процессы миграции, более ранняя социальная активность детей первых лет жизни (посещение школ развития, поликлиник, торговых центров, бассейнов и т.д.), скученность проживания (в городах, общежитиях, многодетных семьях). Пример Новой Зеландии подтверждает вышесказанное: после 2 лет использования ПКВ10 принято решение о переходе на ПКВ13 (с июля 2014 г.), в том числе в связи с ростом заболеваемости инфекциями, вызванными серотипами 19A и 7F [45]. Переход с 10-валентной на 13-валентную конъюгированную пневмококковую вакцину был осуществлен также в Гонконге, Канаде (провинции Квебек и Онтарио) [46] и Мексике в связи с отсутствием снижения заболеваемости и распространенности серотипов, не входящих в состав ПКВ10. В Финляндии, где проводится массовая иммунизация детей 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной, в старших возрастных группах отмечен рост инвазивных инфекций, вызванных серотипом 19A и 6A, что побудило исследователей рекомендовать вакцинацию ПКВ13 для взрослых пациентов групп риска и лиц старше 65 лет [47, 48]. Таким образом, выбор вакцины с наиболее широким покрытием актуальных возбудителей является обязательным условием максимальной эффективности программы иммунизации [49, 50].

Оценка серотипового пейзажа пневмококков на территории Российской Федерации проводилась в начале 90-х гг. XX века и снова активизирована в последние несколько лет [51–71]. С 2006 г. ведется надзор за пневмококковыми менингитами в структуре гнойных бактериальных менингитов [54, 56, 59, 61, 69], с 2010 г. проводят

ся многоцентровые эпидемиологические исследования инвазивных (менингитов, бактериемии, тяжелых пневмоний) и неинвазивных (пневмоний, острых средних отитов) пневмококковых инфекций и носительства пневмококков в носоглотке у детей и взрослых [57–71]. В России основные лаборатории, осуществляющие серотипирование пневмококков, можно расценивать как дозорные центры: ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва), НЦЗД (Москва), НИИ детских инфекций ФМБА (Санкт-Петербург), НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск). В них накоплен солидный опыт эпидемиологических исследований, который может стать хорошей базой для дальнейшего развития системы эпиднадзора за пневмококками в стране. В ряде регионов (Пермь, Хабаровск, Владивосток, Екатеринбург, Красноярск, Иркутск, Ярославль, Архангельск и др.) в результате обучения и проведения эпидемиологических проектов по пневмококковой инфекции сформирован пул специалистов (микробиологов, педиатров, пульмонологов, инфекционистов), который может быть успешно использован в дальнейшем развитии системы мониторинга эпидемической ситуации после внедрения массовой вакцинации детей первого года жизни в рамках Национального календаря профилактических прививок.

По данным последних эпидемиологических наблюдений (2010–2014 гг.), распространенность серотипов в РФ во многом совпадает с таковой в других регионах мира до внедрения массовой иммунизации пневмококковыми конъюгированными вакцинами. Ведущими являются 19F, 23F, 6B, 14 серотипы, однако уже сейчас доля серотипов 3, 6A и 19A составляет до 20–25% при разных формах инфекции [57–71], при этом серотипы 6A и 19A обладают высоким потенциалом антибиотикорезистентности. Как отмечено в Резолюции заседания общественного Координационного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России, «серотиповой пейзаж пневмококков, вызывающих острые средние отиты у детей первых пяти лет жизни, на 68% соответствует составу 10-валентной вакцины и на 87% — составу 13-валентной вакцины, для инвазивных пневмококковых инфекций (инвазивных пневмоний и менингитов) охват серотипов составляет 67% для 10-валентной и 75% для 13-валентной вакцин, соответственно». Кроме того, для России оказался характерным высокий удельный вес серотипа 3 (обуславливает 11–14% случаев всех пневмококковых инфекций), а также относительно высокий уровень носительства и этиологической значимости серотипа 19A (обуславливает 7% острых средних отитов у детей раннего возраста) [50].

В России в настоящий момент вакцинопрофилактика против пневмококковой инфекции как массовое мероприятие еще не осуществляется, хотя с января 2014 г. она включена в Национальный календарь профилактических прививок. В то же время на отдельных территориях проводится вакцинация групп риска препаратами ПКВ7/ПКВ13 [72, 73]; кроме того, достаточно распространена индивидуальная вакцинация в прививочных кабинетах частных медицинских центров. В связи с этим знание циркулирующих серотипов приобретает особую важность.

Опубликованные В.К. Таточенко и соавт. данные указывают, что в Российской Федерации имеются определенные региональные особенности в распространенности отдельных серотипов (согласно исследованиям, проведенным на различных территориях) [71]. В большей степени эти различия связаны с дизайном исследований (в первую

очередь с различными объектами исследования), но, возможно, в какой-то мере и с приведенными выше соображениями о влиянии парциальной иммунизации отдельных групп населения в рамках региональных программ иммунизации или же с другими факторами, влияющими на эпидемиологию возбудителя (миграционные процессы, климат, экологическое неблагополучие и т.д.). Однако, на всех территориях имеется схожая тенденция в отношении покрытия циркулирующих серотипов пневмококка существующими вакцинными препаратами: самое низкое совпадение отмечается для ПКВ7 (41–77,5%), очень незначительно отличается ПКВ10 (41–78,5%), и наиболее высокий уровень совпадения серотиповой композиции вакцины с циркуляцией отдельных серотипов пневмококка имеется у ПКВ13 (66,2–90,4%) [71]. При этом, как и во всем остальном мире, серотипы 19A и 3 имеют особую значимость в связи с высоким уровнем распространенности и клинической важностью.

Согласно позиции ВОЗ, решение о применении той или иной вакцины должно приниматься с учетом данных эпидемиологического мониторинга, соответствия антигенного состава вакцины серотипам, преобладающим среди целевых групп населения на конкретной территории, возможности снабжения вакциной, а также экономической эффективности вакцинации. В отношении последней, по данным А.В. Рудаковой с соавт., вакцинация 13-валентной пневмококковой вакциной, несомненно, может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного вмешательства [74, 75]. Действенность 13-валентной вакцины в отношении серотипов 3, 6A и 19A, характеризующихся максимальной летальностью, позволяет предполагать снижение летальности от пневмококковых инфекций при массовой вакцинации, что также вносит значительный вклад в экономическую эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мониторинг эпидемиологических данных по распространенности заболевания (бремя заболевания) до вакцинации, определение иммуногенности предполагаемых к использованию вакцин (оценка уровня и функциональности антител как корреляторов возможной защиты), пост-регистрационное наблюдение результативности вакцинации (действенность вакцины в больших популяциях, отслеженная на основании данных эпидемиологического надзора) являются основными этапами оценки эффективности вакцинации как массового мероприятия.

В России с 2014 г. начинается массовая вакцинация детей первого года жизни против пневмококковой инфекции. Данные по распространенности серотипов при разных формах пневмококковой инфекции в Российской Федерации позволяют считать 13-валентную пневмококковую конъюгированную вакцину препаратом выбора, содержащим актуальные антигены, которые обеспечивают максимальную эффективность иммунизации. Дальнейшее накопление эпидемиологических данных и оценка эффективности вакцинации в условиях реальной практики позволят уточнить клинические и фармакоэкономические преимущества 13-валентной пневмококковой вакцины в российской популяции и подтвердить теоретические подходы, описанные в данной статье.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брико Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. *Лечащий врач*. 2012; 10–12. URL: <http://www.lvrach.ru/2012/10/15435557>
2. English-Russian Glossary of Key Terms on Vaccinology and Immunization. 2009
3. Note for Guidance on the Clinical Evaluation of Vaccines. 2005.
4. Plotkin S.A. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 63–75.
5. Plotkin S.A. Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 401–9.
6. Plotkin S.A. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010; 17: 1055–65.
7. Siegrist C.-A. Vaccine immunology. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2012.
8. Moser M., Leo O. Key concepts in immunology. *Vaccine*. 2010; 28 (Suppl. 3): C2–13.
9. Pulendran B., Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol*. 2011; 12: 509–17.
10. Male D., Brostoff J., Roth D. et al. *Immunology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier. 2006.
11. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. et al. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2007.
12. Dieffenbach C.W., Tramont E.C., Plaeger S.F. Innate (general or nonspecific) host defense mechanisms. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier. 2010. P. 37–48.
13. Buckley R.H. The T-, B-, and NK-cell systems. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2004. P. 683–689.
14. Chen C.Y., Hsu H.Y., Liu C.C., Chang M.H., Ni Y.H. Stable seroepidemiology of hepatitis B after universal immunization in Taiwan: a 3-year study of national surveillance of primary school students. *Vaccine*. 2010; Iss. 28: 5605–5608.
15. Martin C.J. et al. Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *J Infect Dis*. 2008; Iss. 197 (5).
16. Andrews N.J., Waight P.A., Birbidge P. et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. URL: www.thelancet.com/infection. Published online July 18, 2014. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70822-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70822-9)
17. Lee L.H., Frasch C.E., Falk L.A., Klein D.L., Deal C.D. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2003; 21: 2190–6.
18. Siber G.R., Chang I., Baker S. et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies 29. *Vaccine*. 2007; 25: 3816–26.
19. Cutts F.T., Zaman S.M., Enwere G. et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 1139–46.
20. Saaka M., Okoko B.J., Kohberger R.C. et al. Immunogenicity and serotype-specific efficacy of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-9) determined during an efficacy trial in the Gambia. *Vaccine*. 2008; 26: 3719–26.
21. Jokinen J.T., Ahman H., Kilpi T.M., Makela P.H., Kayhty M.H. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis*. 2004; 190: 545–50.
22. Инструкция по применению Пневмо 23 (вакцина пневмококковая поливалентная полисахаридная) от 24.08.2005 № 01-11/165-05.
23. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар 13 от 12.07.2012. ЛП 000798-120712.
24. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Синфлорикс ЛП 001412-110112.
25. EMEA. Summary of product characteristics Synflorix. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
26. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. *Medical Microbiology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier. 2009.
27. Fitzwater S.P., Chandran A., Santosham M., Johnson H.L. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 501–8.
28. Isaacman D.J., McIntosh E.D., Reinert R.R. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010; 14: e197–209.
29. Dagan R. New insights on pneumococcal disease: What we have learned over the past decade. *Vaccine*. 2009; 27S: C3–5.
30. Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012. *Weekly epidemiological record*. 2012; 87 (14): 129–144.
31. Munoz-Almagro C. et al. Epidemiologic and Clinical Implications of Second-Generation Pneumococcal Conjugate Vaccines. *Current Infectious Disease Reports*. 2013; 15 (2): 184–190.
32. Van Hoek A.J. et al. Effect of Serotype on Focus and Mortality of Invasive Pneumococcal Disease: Coverage of Different Vaccines and Insight into Non-Vaccine Serotypes. *PLoS ONE*. URL: (www.plosone.org). July 2012; 7 (Issue 7).
33. Hausdorff W.P., Feikin D.R., Klugman K.P. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 83–93.
34. Weinberger D.M. et al. Association of Serotype with Risk of Death Due to Pneumococcal Pneumonia: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51 (6): 692–699.
35. Richter S.S. et al. Pneumococcal Serotypes before and after Introduction of Conjugate Vaccines, United States, 1999–2011. *Emerging Infectious Diseases*. URL: www.cdc.gov/eid. July 2013; 19 (7).
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Europe, 2010. *Stockholm: ECDC*. 2012. Doi 10.2900/65655.
37. Служба здравоохранения Великобритании HPA. URL: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalDataPneumococcal/CurrentEpidemiologyPneumococcal/InPrevenar13NotInPrevenarPCV7>
38. Steens A., Riise Bergsaker M.A. et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.032>
39. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. URL: www.thelancet.com/respiratory Published online April 10, 2014. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70060-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70060-8)
40. Hortal M. et al. Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: Pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. *Vaccine*. 2012; 30 (33): 4934–4938.
41. Palmu A.A., Jokinen J. et al. Effect of pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10)

on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3–4 trial. URL: www.thelancet.com/infection Published online November 26, 2013. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70338-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70338-4)

42. Van den Bergh M.R., Spijkerman J., Swinnen K.M., Francois N.A., Pascal T.G., Borys D. et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013; 56 (3): 30–39.

43. Rinta-Kokko et al. ISPPD 2014. Abstract 0560.

44. Резолюция заседания Общественного координационного совета по пневмококковой инфекции в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (4): 68–69.

45. PHARMAC. URL: <http://www.pharmac.health.nz/news/item/national-immunisation-schedule>

46. Fauch C. Вакцинация против пневмококковой инфекции в Канаде. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (1): 16–19.

47. Nuorti P. et al. OP-239. ISPPD 2014.

48. Data from Finland The National Institute for Health and Welfare (THL) Last update: 06.06.2013; 22: 24. URL: <http://www3.thl.fi/stat/>

49. Ковтун О.П., Романенко В.В. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (1): 18–25.

50. Резолюция заседания общественного Координационного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (6): 98–100.

51. Катосова Л.К. Клинико-биологическая оценка пневмотропной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей. Автореф. ... дис. докт. биол. наук. Москва. 1990. 43 с.

52. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПЕГАС-I). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002; 4 (3): 267–277.

53. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск. 2005.

54. Белошицкий Г.В., Королева И.С. Лекарственная устойчивость пневмококков, выделенных из спинномозговой жидкости и крови больных менингитами. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2006; 3: 32–36.

55. Мартынова А.В., Туркутоков В.Б. Эпидемиологический анализ заболеваемости инвазивными и неинвазивными формами пневмококковых инфекций в различных группах населения. *Вестник Российской АМН*. 2007; 9: 12–16.

56. Белошицкий Г.В., Королёва И.С., Кошкина Н.А. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009; 2 (45): 21–26.

57. Королёва И.С., Харит С.М., Рулева А.А. с соавт. Пневмококковая инфекция в России — эпидемиологическая ситуация. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (4).

58. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Катосова Л.К. с соавт. Определение капсульных серотипов пневмококка методом мультиплексной ПЦР. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (6): 6–10.

59. Миронов К.О., Платонов А.Е., Козлов Р.С. Идентификация и серотипирование российских штаммов *Streptococcus pneumoniae* с применением методик, основанных на ПЦР. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 13 (4): 304–313.

60. Сидоренко С.В., Савинова Т.А., Ильина Е.И. с соавт. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для снижения распространения антибактериальной резистентности. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 5 (6): 2–10.

61. Королёва И.С., Белошицкий Г.В. Эпидемиологическая характеристика пневмококкового менингита у детей в возрасте до 6 лет в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2012; 1: 18–21.

62. Alyabyeva N.M., Mayanskiy N.A. et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with acute otitis media in Russia, in ESPID 2012. *Thessaloniki, Greece*. 2012.

63. Mayanskiy N.A., Alyabyeva N.M., Lazareva A.V., Ponomarenko O., Katosova L.G., Ivanenko A.I., Kulichenko T.V., Namazova-Baranova L.S. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute bacterial infection in Russia, in ESPID 2012. *Thessaloniki, Greece*. 2012.

64. Соматова Е.В., Друй А.У., Цайр Г.А., Боронина Л.Г. Серотипирование штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей на среднем Урале, методом мультиплексной ПЦР. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 5: 25–30.

65. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. с соавт. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии*. 2013; 5 (4): 35–41.

66. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., Куличенко Т.В., Полунина Т.А., Лазарева А.В. и соавт. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (5): 1–10.

67. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А., Миронов К.О., Платонов А.Е., Дунаева Е.А., Таточенко В.К. и соавт. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013; 15 (4): 246–257.

68. Фельдблюм И.В., Семериков В.В., Голоднова С.О. с соавт. Результаты серотипирования штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории г. Перми. *Здоровье семьи — 21-й век*. Электронное периодическое издание. 2013; 2. URL: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2013-2-15.pdf>

69. Белошицкий Г.В., Королёва И.С. Серотиповая характеристика штаммов *S. pneumoniae* в Москве. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 1 (74): 90–96.

70. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., Lazareva A., Katosova L., Ivanenko A., Kulichenko T., Namazova-Baranova L., Baranov A. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis*. 2014; 20: 58–62.

71. Tatochenko V. et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *ERV*. 2014; 13 (2): 257–264.

72. Ильина С.В., Белецкая О.А., Сабитов А.У. Результаты оценки эффективности и безопасности применения конъюгированных пневмококковых вакцин в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; 6: 55–59.

73. Сабитов А.У., Харитонов А.Н., Будалина С.В., Рожкова Л.В. От вакцинации пневмококковой инфекции детей групп риска к вакцинации универсальной. *Журнал инфектологии*. 2012; 4 (4): 35–36.

74. Рудакова А.В., Усков А.Н., Харит С.М., Сидоренко С.В. Фармакоэкономические аспекты пневмококковой вакцинации детей в России. *Журнал инфектологии*. 2011; 3 (4): 78–83.

75. Рудакова А.В., Баранов А.А., Лобзин Ю.В. с соавт. Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в Российской Федерации. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 1: 34–411.