

DOI: 10.15690/pf.v12i5.1457

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.И. Брико^{1, 2}, Ю.В. Лобзин⁴, В.К. Таточенко¹, С.М. Харит⁴, М.В. Федосеенко^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, к.м.н., заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 30.07.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Известно, что пневмококковая инфекция до широкого внедрения вакцинации ежегодно становилась причиной смерти более 1,5 млн человек повсеместно, из которых 40% составляли дети раннего возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмококковая инфекция признается самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой болезней. Устойчивость пневмококка к антибактериальным препаратам — глобальная проблема, затрудняющая борьбу с пневмококковой инфекцией во всем мире. Растущая резистентность возбудителя осложняет лечение больных с различными формами заболеваний пневмококковой этиологии, требует применения antimicrobных препаратов второй и третьей линий терапии, увеличивает продолжительность госпитализации и расходы на лечение. В настоящее время, ведущим направлением предупреждения инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам пневмококками, признана вакцинация. Коллективом авторов представлены самые современные позиции по вакцинопрофилактике болезней, вызванных пневмококком.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, инвазивная пневмококковая инфекция, неинвазивные формы инфекции, антибиотикорезистентность пневмококка, иммунопрофилактика, вакцинация, пневмококковая полисахаридная вакцина, пневмококковые конъюгированные вакцины.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Харит С.Р., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 550–558. doi: 10.15690/pf.v12i5.1457)

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Streptococcus pneumoniae — неподвижный грамположительный, каталазо- и оксидазоотрицательный ланцетовидный диплококк. Основой клеточной стенки

пневмококка является пептидогликан со встроенными углеводами, тейхоевыми кислотами, липопротеинами и поверхностными белками. Полисахаридная капсула пневмококка — главный фактор патогенности и виру-

A.A. Baranov^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, N.I. Briko^{1, 2}, Y.V. Lobzin⁴, V.K. Tatochenko¹, S.M. Kharit⁴, M.V. Fedoseyenko^{1, 2}, E.A. Vishnyova¹, L.R. Selimzyanova^{1, 2}

¹ Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

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

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal State Institution "Research Institute of Pediatric Infections" of the Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

Vaccinal Prevention of Pneumococcal Infection in Children

It is known that before vaccination had been widely introduced pneumococcal infection was the cause of death of more than 1.5 mn people around the world annually, 40% of whom were infants. According to the World Health Organization (WHO), pneumococcal infection is the most dangerous of the vaccinally prevented diseases. Resistance of pneumococcus to antibacterial drugs is a global issue complicating control of pneumococcal infection around the world. Increasing resistance of the causative agent complicates treatment of patients with various forms of pneumococcal diseases, requires use of the second- and the third-line therapeutic antimicrobial drugs and increases duration of hospitalization and treatment costs. Vaccination is considered the main method of preventing antibiotic-resistant pneumococcus-induced infections. The authors present the newest opinions on vaccinal prevention of pneumococcus-induced diseases.

Key words: pneumococcal infection, invasive pneumococcal infection, non-invasive infection forms, pneumococcal antibiotic resistance, immunoprophylaxis, vaccination, pneumococcal polysaccharidic vaccine, pneumococcal conjugate vaccines.

(For citation: A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, N. I. Briko, Y. V. Lobzin, V. K. Tatochenko, S. M. Kharit, M. V. Fedoseyenko, E. A. Vishnyova, L. R. Selimzyanova. Vaccinal Prevention of Pneumococcal Infection in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 550–558. doi: 10.15690/pf.v12i5.1457)

лентности возбудителя — способна ограничивать аутолиз и снижать активность антибиотиков. В то же время выработка протективных специфических антител в ходе развития инфекционного процесса, а также в результате вакцинации происходит именно в отношении антигенов полисахаридной оболочки пневмококка.

На основании разнообразия состава полисахаридной капсулы в настоящее время выделено 96 серотипов *S. pneumoniae*. Серотип определяет степень вирулентности пневмококка, уровень устойчивости к антибиотикам, форму и тяжесть заболевания. Распространение серотипов варьирует в зависимости от возраста, практики применения антибактериальной терапии, клинических проявлений, географического местоположения и сезона. Результаты исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют, что более 80% наиболее тяжелых инвазивных случаев болезни обусловлены 20 серотипами пневмококка, еще 13 вызывают до 70–75% случаев заболеваний. Повышенной устойчивостью к основным антибактериальным препаратам обладают пневмококки 23, 19 и 6-й серогрупп.

S. pneumoniae — представитель условно-патогенной флоры человека. Единственно эпидемически значимым резервуаром возбудителя является человек, больной той или иной формой пневмококковой инфекции, или бактерионоситель.

ПАТОГЕНЕЗ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Первым этапом в патогенезе пневмококковой инфекции является адгезия и колонизация возбудителя на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Далее, при благоприятных условиях (вирусная инфекция, особенно грипп, переохлаждение, стресс и т.д.), происходит распространение *S. pneumoniae* с развитием местной (отит, синусит, бронхит, пневмония) или генерализованной формы инфекции (пневмония с бактериемией, менингит, сепсис) при проникновении микроорганизма в кровеносное русло.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмококковая инфекция (ПИ) признается самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой болезней, которая до внедрения универсальной вакцинации обуславливала до 1,6 млн летальных исходов ежегодно, причем на долю детей первых 5 лет жизни приходилось 0,7–1 млн (40%).

Наиболее полные данные по заболеваемости ПИ представлены в странах Северной Америки и Европы. Некоторые региональные различия в уровне заболеваемости можно объяснить разницей в диагностике заболевания и работе систем эпидемиологического надзора. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности отмечаются в развивающихся странах.

Выделяют неинвазивные и инвазивные формы пневмококковых заболеваний.

- **Неинвазивные формы инфекции** — это бронхит, внебольничная пневмония, отит, синусит, конъюнктивит.
- **Инвазивная пневмококковая инфекция** (ИПИ) диагностируется на основании выделения пневмококка или его ДНК из исходно стерильных органов и тканей и представляет собой целый ряд тяжелых и угрожающих жизни заболеваний — бактериемию без видимого очага инфекции, менингит, пневмонию, сепсис, перикардит, артрит.

Распространенность инвазивных форм пневмококковой инфекции составляет от 10 до 100 случаев на

100 тыс. населения. Вариабельность показателя находится в зависимости от возрастного критерия, определяется социально-экономическими и генетическими особенностями, а также серьезными различиями статистического учета в разных странах.

Важно помнить, что диагноз ИПИ основан на высеве пневмококка или обнаружении его ДНК в исходно стерильных жидкостях — крови, ликворе, плевральной, перитонеальной, перикардиальной, суставной: для точной оценки распространенности необходима практика стандартного посева вышеуказанных жидкостей на специфические питательные среды до назначения антибактериальной терапии, либо проведение полимеразной цепной реакции в реальном времени непосредственно из биожидкостей. Если такая практика отсутствует, то бремя ИПИ недооценивается, и в таком случае следует опираться на данные сходных популяций, либо экспертные оценки уровня заболеваемости.

Прогноз при инвазивной форме обуславливают многие факторы — индивидуальный иммунитет, своевременность антибиотикотерапии и др. Значительную роль в развитии эпидемического процесса играют социальные факторы (скученность, детский коллектив, низкий достаток семьи и т.д.). Показатель летальности при ИПИ может быть высоким, колеблясь от 20% при септицемии до 50% при менингите в развивающихся странах. Показатели смертности наиболее высоки среди детей раннего возраста и лиц старше 65 лет.

Пневмония. Пневмококк играет первостепенную роль в качестве возбудителя пневмонии. Пневмококковая инфекция является ведущей причиной развития тяжелых пневмоний у детей в возрасте до двух лет и самой частой причиной бактериальных пневмоний в целом. По данным зарубежных авторов, этот возбудитель ответственен за 25–35% всех внебольничных и 3–5% госпитальных пневмоний. В России из 500 тыс. случаев пневмоний в год пневмококковую этиологию у взрослых имеют 76%, у детей в возрасте до 5 лет — до 90% случаев. Частота пневмококковых пневмоний среди детей до 15 лет составляет 490 на 100 тыс., в возрасте до 4 лет — 1060.

Эмпиема. Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, чаще других осложняется эмпиемой легких, что приводит к летальному исходу (до 2/3 случаев). При обследовании детей в возрасте до 5 лет, госпитализированных в московские стационары по поводу *острой бактериальной инфекции* (сепсис, бактериемия, менингит, пневмония, острый отит, синусит), в посевах назофарингеальных образцов в 47% случаев был выявлен *S. pneumoniae*, что подтверждает его лидирующую роль в структуре инфекционных заболеваний.

Бактериемия. Пневмококковая бактериемия в большинстве случаев (до 80%) протекает в виде лихорадки без очага инфекции. Частота встречаемости бактериемии, обусловленной именно *S. pneumoniae*, составляет 8–22% у детей раннего возраста.

Сепсис. Жизнеугрожающей формой пневмококковой инфекции является пневмококковый сепсис с развитием тяжелого шокового повреждения органов. Частота данной нозологической формы у детей до 5 лет в среднем составляет 9000 случаев в год; уровень смертности достигает 20–50%.

Менингит. Заболеваемость пневмококковым менингитом в Европе среди детей в возрасте до 2 лет колеблется от 5 до 10 случаев на 100 тыс. детей (по некоторым данным, 3,8–15 случаев на 100 тыс. детского населения). Заболеваемость менингитом пневмококковой этиологии в Российской Федерации (РФ) в среднем составляет 8 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 5 лет. Несмотря на то, что по этиологической зна-

чимости менингитов *S. pneumoniae* занимает третью позицию после *Haemophilus influenzae* тип b и *Neisseria meningitidis*, прогноз при пневмококковом менингите гораздо серьезней. Уровень летальности у детей превышает 15%, что примерно в 5–7 раз выше, чем при менингококковом менингите, и в 2–4 раза выше, чем при менингите, вызванном гемофильной палочкой типа b. Осложнения в виде задержки умственного развития, эпилепсии и глухоты встречаются достоверно чаще, чем после бактериальных менингитов иной этиологии.

Острый средний отит. Одно из наиболее распространенных заболеваний ЛОР-органов у детей раннего возраста — острый средний отит — зачастую также вызвано пневмококком; доля пневмококковых средних отитов, согласно мировой статистике, составляет от 28 до 55% всех зарегистрированных случаев. В частности, в рамках исследования роли пневмококковой инфекции в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационарные отделения лечебных учреждений г. Москвы, проведенного в 2011–2012 гг., включившего 864 пациента младше 5 лет, было показано, что в структуре возбудителей острого среднего отита на основании культурального исследования жидкости среднего уха пневмококк занимал лидирующую позицию и составил 53% всех выделенных патогенов. В ходе масштабного российского исследования PAPIRUS (Prospective Assessment of Pneumococcal Infection in Russia), проведенного в 2012–2013 гг. в крупных стационарах страны, осуществлялась регистрация всех случаев заболеваний внебольничной пневмонией и острым средним отитом у детей до 60-месячного возраста. В стационарах Барнаула, Екатеринбурга и Мурманска насчитывалось 1400 таких пациентов. Из 47% проанализированных образцов жидкости среднего уха удалось выделить бактериальный возбудитель. При этом высеивание пневмококка в качестве причинно-значимого возбудителя острого среднего отита было подтверждено в 35,3% случаев. Следует отметить, что отиты пневмококковой этиологии отличаются тяжестью течения и высоким риском развития отогенных осложнений, в том числе перфорации барабанной перепонки.

Острый синусит. Пневмококк остается ведущим возбудителем острого синусита у детей. При остром синусите частота высеивания пневмококка достигает 60%, практически совпадая по частоте с *H. influenzae* (56%). Острый гнойный синусит, протекающий с отеком клетчатки орбиты, в большинстве случаев обусловлен пневмококком.

Острый конъюнктивит. Среди основных возбудителей острого конъюнктивита у детей признаются *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и аденовирусы. Пневмококковый конъюнктивит возникает в результате аутоинфицирования у больных пневмонией или при заражении от других лиц.

Носительство *S. pneumoniae* в носоглотке в большинстве случаев протекает бессимптомно, однако у детей первых лет жизни может сопровождаться насморком. *Формирование носительства — обязательный фактор патогенеза всех форм пневмококковой инфекции и основной триггер распространения антибиотикоустойчивых штаммов.*

Большинство случаев пневмококковой инфекции — спорадические, вспышки не характерны, но могут встречаться в закрытых детских коллективах (дома ребенка, детские сады, стационары длительного пребывания, интернаты и др.), где определяется наиболее высокий уровень носительства пневмококка.

Подтверждение пневмококковой этиологии болезни легко проводится при менингите, однако далеко не всегда в случаях пневмококковой бактериемии или пневмонии, а также при остром отите, синусите. В связи с недостаточ-

ным уровнем диагностики пневмококковой инфекции в РФ данные ее статистического учета не отражают истинного уровня заболеваемости. Однако, проведенные в последние 20 лет исследования серотипового пейзажа при разных формах пневмококковой инфекции подтверждают актуальность введения рутинной иммунизации для детей первых лет жизни и вакцинации пациентов групп риска.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Проблема устойчивости возбудителя к антибактериальной терапии

Устойчивость пневмококка к антибиотикам — глобальная проблема, затрудняющая борьбу с пневмококковой инфекцией во всем мире, которая осложняет лечение больных с пневмококковой инфекцией, требует применения антимикробных препаратов второй и третьей линий терапии, увеличивает продолжительность госпитализации и расходы на лечение. Антибиотикорезистентные свойства пневмококка обусловлены его способностью приобретать чужеродные гены от других микроорганизмов.

Выделение устойчивых к антибиотикам пневмококков при различных клинических формах не одинаково. Наиболее часто они выявляются при остром среднем отите и гайморите, редко — при бактериемии и из исходно стерильных локусов. Устойчивые пневмококки выделяются у больных детей младшего возраста, особенно от пребывающих в специальных организованных коллективах, а также у пожилых. Главным фактором развития антибиотикоустойчивости пневмококка является нерациональный прием антибактериальных препаратов. Существует прямая зависимость между предшествующим приемом антибиотиков и уровнем высеивания антибиотикорезистентных штаммов возбудителя, особенно у бессимптомных носителей.

В России ситуация менее критична. При проведении мониторинга в 2004–2005 гг. общий уровень встречаемости резистентных штаммов пневмококка составил в среднем 9,6%: из них 11% были устойчивы к пеницилинам, 7% — к макролидам. Наиболее часто выделялись серотипы с устойчивостью к ко-тримоксазолу (40,8%) и тетрациклину (29,6%). Исследование 2011–2012 гг. показало, что 29% штаммов *S. pneumoniae* имеют сниженную чувствительность или резистентны к пенициллину, 26% — резистентны к макролидам, 50% штаммов — к ко-тримоксазолу.

В России серотиповой пейзаж пневмококковой инфекции (лидирующая роль серотипов 23F, 14, 6B, 19F) у детей и взрослых при заболеваниях и носительстве совпадает с таковым в других странах мира до начала массовой иммунизации пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ). Однако, уже сегодня значимую роль играют серотипы 6A и 19A, обладающие повышенной устойчивостью к антибиотикам, и серотип 3, имеющий высокий удельный вес при пневмококковых отитах (11–14%).

Ведущим направлением предупреждения инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам пневмококками, признана вакцинация. Рациональная антибиотикотерапия в комбинации с универсальной вакцинацией препятствуют распространению устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококка и, соответственно, наиболее тяжелых клинических форм инфекции.

ПРОФИЛАКТИКА

Специфическая профилактика пневмококковой инфекции

Согласно позиции ВОЗ, вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость и смертность от ПИ, снижение уровня антибиотикорезистентности.

Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин, ВОЗ и ЮНИСЕФ считают необходимым включить эти вакцины для детей во все национальные программы иммунизации. При этом следует обратить внимание, что максимальный защитный эффект достигается при рутинной вакцинации всех детей до 2 лет жизни, а не только пациентов групп риска.

При проведении вакцинопрофилактики ПИ необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации, и прежде всего **Российским национальным календарем профилактических прививок**, а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов.

Характеристика противопневмококковых вакцин

В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в мире применяют вакцины двух типов (табл. 1):

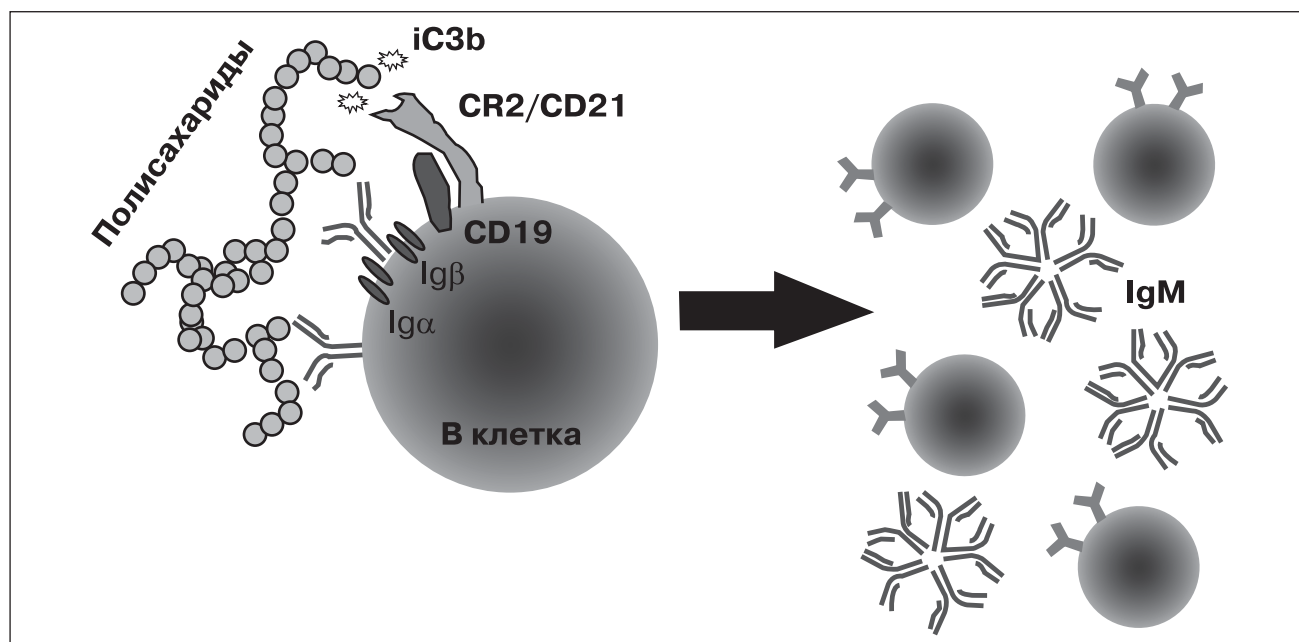
- **полисахаридные:** пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ);
- **конъюгированные:** пневмококковые конъюгированные вакцины 10- и 13-валентные (ПКВ10, ПКВ13). Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина (ПКВ7) в настоящее время не выпускается.

В основе действия **полисахаридных вакцин** лежит Т-независимый иммунный ответ. Полисахаридные вакцины содержат высокоочищенные капсульные полисахариды (в дозе по 25 мкг каждого) в качестве антигенов, которые активируют В лимфоцит, запуская клональную экспансию В лимфоцитов и продукцию ими антител (Ig) класса М (рис. 1). При таком механизме иммунного ответа выработанная защита недолговременна и не способствует развитию иммунной памяти. Существенным недостатком полисахаридных вакцин является низкая эффективность иммунного ответа у детей до 2 лет, так как В-зависимые антигены труднораспознава-

Таблица 1. Сравнительная характеристика полисахаридных и конъюгированных вакцин

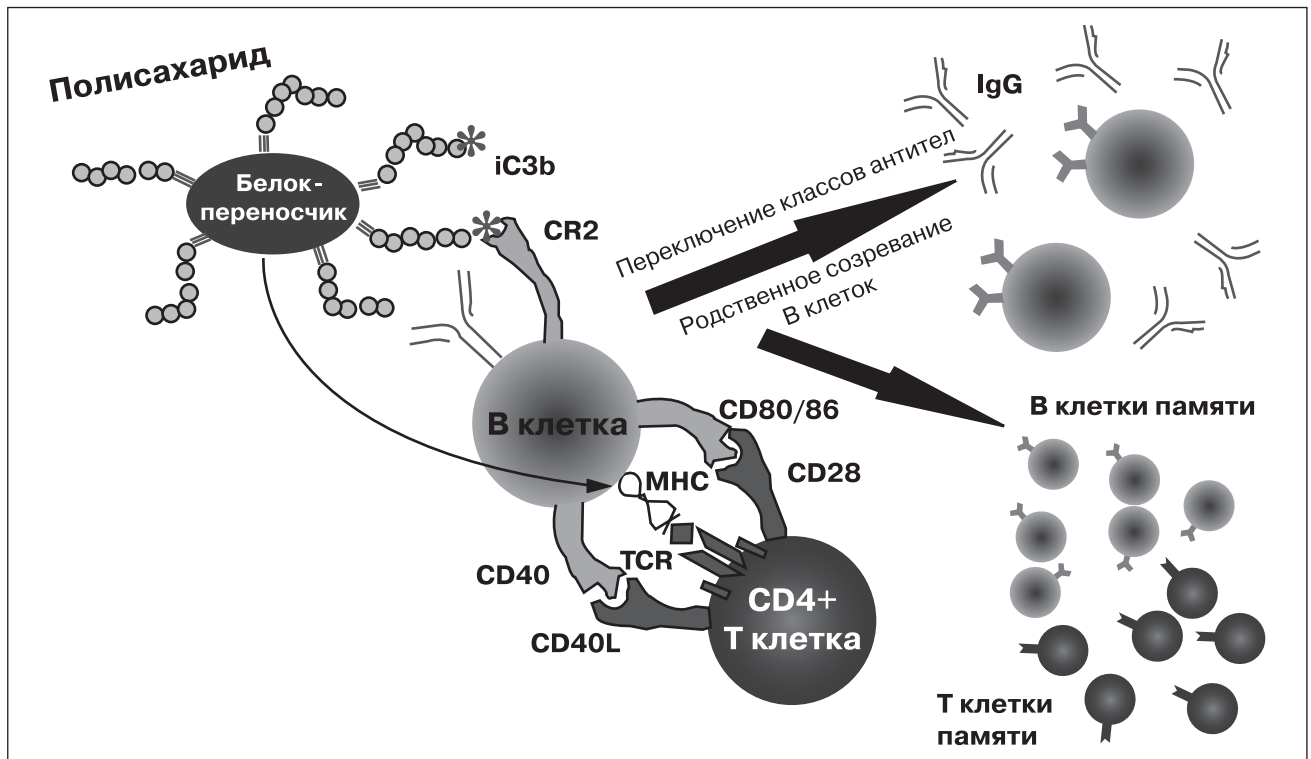
Полисахаридная вакцина	Конъюгированная вакцина
Очищенный капсулярный полисахарид	Капсулярный полисахарид, конъюгированный с белком-носителем
Т-независимый иммунный ответ не эффективен у детей раннего возраста	Т-зависимый иммунный ответ эффективен у детей раннего возраста
Нет выработки иммунной памяти	Выработка долговременной иммунной памяти
Выработка преимущественно антител класса IgM	IgG-бактериальная активность сыворотки
Низкая эффективность бустерных доз, риск гипореспонсивности	Выраженный вторичный иммунный ответ, в том числе на ревакцинирующую дозу
Используется для вакцинации декретированных групп риска	Применяется в комплексе с основными педиатрическими вакцинами Национального календаря профилактических прививок
-	Формирование популяционного эффекта (доказан для ПКВ13)
-	Снижение носительства серотипов, входящих в состав вакцины (достоверно доказано для ПКВ13)
-	Уменьшение распространенности антибиотикоустойчивых серотипов (доказано для ПКВ13)
-	Профилактика средних отитов, вызванных вакцин-специфичными серотипами

Рис. 1. Т-независимый тип иммунного ответа при использовании полисахаридной вакцины



Примечание. На рисунке вакцина представлена в виде полисахаридных молекул.

Рис. 2. Т-зависимый тип иммунного ответа при использовании конъюгированной полисахаридной вакцины



Примечание. На рисунке вакцина представлена в виде комплекса белка-переносчика конъюгированного с молекулами полисахаридов.

емы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей.

Конъюгированные вакцины. В результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем формируется качественно другой, по сравнению с простыми полисахаридными вакцинами, иммунный ответ — он становится Т-зависимым (рис. 2). Антигенпрезентирующая клетка распознает полисахаридный антиген, захватывая белок-носитель, одновременно обрабатывая и презентуя его Т клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т клетки, в свою очередь, обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител преимущественно с IgM и IgG₂ на IgG₁ типы, связанные с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки, а также для родственного созревания и выработки В клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается быстрым нарастанием титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной.

Пневмококковые конъюгированные вакцины

Назначение пневмококковых конъюгированных вакцин: профилактика пневмококковых заболеваний, включая инвазивные инфекции, пневмонии и средние отиты, вызываемых серотипами *S. pneumoniae*, включенными в состав вакцины.

Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина¹

Состав: содержит полисахариды 7 серотипов пневмококка (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), конъюгированные с белком-носителем CRM₁₉₇, адсорбированные на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генно-модифицированной нетоксичной формой дифтерийного

анатоксина. Вспомогательные вещества — натрия хлорид и вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

Пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина (ПКВ10)

Состав: содержит полисахариды 10 серотипов пневмококка (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), конъюгированные с D-протеином нетипируемой *H. influenzae* (серотипы 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 23F), а также со столбнячным (серотип 18С) и дифтерийным (серотип 19F) анатоксинами в качестве белков-носителей, адсорбированные на фосфате алюминия. Вспомогательные вещества — натрия хлорид и вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

Возраст возможного проведения вакцинации: с 6 нед жизни до 5 лет включительно.

Пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13)

Состав: содержит полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F), индивидуально конъюгированные с белком-носителем CRM₁₉₇, адсорбированные на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генно-модифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. Вспомогательные вещества — алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат 80, вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

Возраст возможного проведения вакцинации: с 2 мес жизни и далее без ограничения по возрасту (уровень доказательности 1А).

Способ введения. Конъюгированные пневмококковые вакцины вводятся внутримышечно. Рекомендуемые места введения — переднебоковая поверхность бедра

¹ В настоящее время не производится.

(*vastus lateralis*) у детей первых двух лет жизни или дельтовидная мышца плеча у детей старше 2 лет и взрослых.

Возможно подкожное введение ПКВ13 пациентам с нарушениями в системе свертывания крови (гемофилия, тромбоцитопения, лечение антикоагулянтами). Данные о подкожном введении ПКВ10 отсутствуют.

Пневмококковая полисахаридная вакцина

Назначение пневмококковой полисахаридной вакцины: профилактика инвазивных форм пневмококковой инфекции, вызванных вакцинными серотипами *S. pneumoniae*, у лиц группы риска (см. раздел Пациенты из группы риска по развитию тяжелой ПИ).

Пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23)

Состав: содержит очищенные капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококков (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10F, 11F, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Вспомогательные вещества — фенольный буферный раствор в качестве консерванта, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат и вода для инъекций.

Возраст возможного начала вакцинации: с 2 лет жизни.

Способ введения: подкожное или внутримышечное (преимущественно) введение в область дельтовидной мышцы плеча.

СХЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ

Необходимо соблюдать основные правила организации и проведения иммунопрофилактики (СП 3.3.2342-08). Прививки проводятся в условиях прививочного кабинета. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики не менее 30 мин.

1. Пневмококковые конъюгированные вакцины (табл. 2)

Вакцинацию против ПИ рекомендуется проводить в качестве универсальной в рамках Национального календаря профилактических прививок РФ по схеме из двух доз детям в возрасте 2 и 4,5 мес жизни и ревакцинации в 15 мес. Также рекомендована вакцинация по эпидемическим показаниям детей 2–5 лет и взрослых из групп риска (Приказ МЗ РФ № 125н от 21.03.2014).

При нарушении графика первичной вакцинации ПКВ10/ПКВ13 минимальный интервал у детей в возрасте до 12 мес составляет 4 нед при схеме 3 + 1 и не менее 8 нед при схеме 2 + 1; при начале вакцинации в 12 мес и старше — 8 нед.

Ревакцинацию рекомендуется проводить не ранее чем через 6 и 4–6 мес (для ПКВ10 и ПКВ13, соответственно) после последней прививки курса первичной вакцинации.

Прерванный цикл прививок не требует повторения предыдущих доз.

Взаимозаменяемость вакцин ПКВ10 и ПКВ13 не доказана: при начале первичной иммунизации одной из конъюгированных вакцин рекомендуется закончить схему введением той же вакцины.

Особенности плана вакцинации ПКВ10/ПКВ13 при нарушенной схеме («догоняющая» вакцинация)

Детям в возрасте 7–11 мес применяется схема 2 + 1: при имеющейся 1 дозе делают вторую прививку с интервалом не менее 2 и 1 мес (для ПКВ10 и ПКВ13, соответственно) между введениями и ревакцинацию не ранее чем через 6 и 4–6 мес (для ПКВ10 и ПКВ13, соответственно) после второй дозы вакцинации; при полученных 2 дозах ПКВ13 ревакцинирующая доза вводится в 12–15 мес, но не ранее чем через 6 и 4–6 мес (для ПКВ10 и ПКВ13, соответственно) после предыдущей дозы.

Детям в возрасте 12–23 мес: получившим 1 дозу ПКВ10/ПКВ13 до 12 мес вводятся 2 дозы ПКВ10/ПКВ13 с интервалом не менее 8 нед между введениями; имеющим 1 дозу ПКВ10/ПКВ13 после 12 мес или 2–3 дозы — до 12 мес вводится 1 доза не ранее чем через 8 нед от последней прививки ПКВ.

Детям в возрасте 2–5 лет: имеющим неполную схему из 1 или 2 доз до 2-летнего возраста вводят 1 дозу ПКВ10/ПКВ13, но не ранее чем через 8 нед от предыдущей.

В возрасте старше 5 лет при незавершенной ранее схеме иммунизации (1 или 2 дозы до 2-летнего возраста) вводится 1 доза ПКВ13.

При использовании последовательной иммунизации ПКВ13 и ППВ23 у иммунокомпromетированных пациентов рекомендуется начинать с ПКВ13 для формирования иммунной памяти и увеличения длительности возможной

Таблица 2. Схемы вакцинации конъюгированными пневмококковыми вакцинами

Начало вакцинации, мес	ПКВ10	ПКВ13
2–6	3-кратно с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году (в 12–15 мес) ² или 2-кратно с интервалом не менее 2 мес и ревакцинацией на 2-м году (15 мес) ³	3-кратно с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году (в 12–15 мес) ² или 2-кратно с интервалом не менее 2 мес и ревакцинацией в 15 мес ³
7–11	2-кратно с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году жизни	2-кратно с интервалом не менее 1 мес и ревакцинацией на 2-м году жизни
12–23	2-кратно с интервалом не менее 2 мес	2-кратно с интервалом не менее 2 мес
24–71 (2–5 лет)		Однократно
с 72 (старше 5 лет)	Не применяется	Однократно

² Схема трехкратной первичной вакцинации и ревакцинации на втором году жизни должна использоваться при осуществлении индивидуальной иммунизации детей против ПИ.

³ Серия двукратной первичной вакцинации и ревакцинации на втором году жизни (2 + 1) эффективна при осуществлении массовой вакцинации детей первого года жизни. В рамках рутинной иммунизации Национального календаря профилактических прививок РФ (Приказ МЗ РФ №125н от 21.03.2014) предусмотрена схема 2 + 1, включающая 2 дозы первичной серии в 2 и 4,5 мес и ревакцинацию в 15 мес жизни.

защиты. Минимальный допустимый интервал между введением ПКВ13 и ППВ23 составляет 8 нед.

2. Пневмококковая полисахаридная вакцина

Вакцинация пневмококковой полисахаридной вакциной проводится однократно взрослым и детям из групп риска старше 2-летнего возраста.

Ревакцинирующая доза полисахаридной пневмококковой вакцины может вводиться по истечении не менее 3 лет.

ВОЗМОЖНОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОЙ ВАКЦИНАЦИИ С ДРУГИМИ ВАКЦИНАМИ

Пневмококковую вакцину (ПКВ10, ПКВ13, ППВ23) можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми вакцинами Национального календаря профилактических прививок, кроме вакцины БЦЖ (БЦЖ-М). Вводить вакцины при одновременном применении следует в разные участки тела.

При одновременном введении пневмококковой конъюгированной вакцины с цельноклеточными коклюшными вакцинами у детей с судорожными расстройствами в анамнезе с целью предупреждения фебрильных судорог возможно назначение жаропонижающих средств в раннем поствакцинальном периоде⁴.

Несмотря на то, что после введения вакцины ПКВ10 наблюдается иммунный ответ на дифтерийный, столбнячный анатоксин и D-протеин *H. influenzae*, иммунизация не заменяет плановую вакцинацию против дифтерии, столбняка и *H. influenzae* типа b.

ВАКЦИНАЦИЯ ГРУПП РИСКА

Иммунизация пневмококковыми вакцинами необходима детям любого возраста из групп риска по развитию и тяжелому течению ПИ. Вакцинацию против пневмококковой инфекции в группах риска рекомендуется начинать с ПКВ в соответствии с возрастными показаниями. Дети с нарушениями иммунологической реактивности, будь то в связи с использованием иммуносупрессивной терапии, генетического дефекта, ВИЧ-инфекции, или в силу других причин, возможно, могут иметь сниженный антительный ответ на вакцинацию, что может потребовать введения дополнительной дозы вакцины.

Пациенты групп риска по развитию тяжелой ПИ:

- с иммунодефицитными состояниями, в том числе вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию;
- с анатомической/функциональной аспленией;
- недоношенные дети (см. следующий раздел);
- лица, пребывающие в особых организованных учреждениях (детские дома, интернаты, армейские коллективы);
- с установленным кохлеарным имплантатом или планирующие эту операцию;
- пациенты с подтеканием спинномозговой жидкости;
- с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом;
- больные бронхиальной астмой;
- реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии;
- длительно и часто болеющие дети;
- пациенты, инфицированные микобактерией туберкулеза.

При планировании оперативного вмешательства или курса химиотерапии вакцинацию рекомендуется провести не позднее 2 нед до предполагаемого вмешательства.

Вакцинация недоношенных детей. Рекомендуемая схема иммунизации 3 + 1 (3 дозы в серии первичной вакцинации, начиная с возраста 6 нед, с интервалом между введениями не менее 1 мес и однократной ревакцинацией в возрасте 12–15 мес). Для вакцины ПКВ10 — срок гестации не менее 27 нед. Для вакцины ПКВ13 возможна вакцинация ребенка с тяжелой степенью недоношенности (< 27 нед гестации) в условиях стационара под наблюдением не менее 48 ч. Дети вакцинируются в соответствии с календарным возрастом.

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации из 4 доз ПКВ13. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз вакцины с интервалом 1 мес, причем первая доза вводится с 3-го по 6-й мес после трансплантации. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 мес после введения третьей дозы.

Детям, привитым ПКВ13 и входящим в группу высокого риска, рекомендуется **дополнительное введение ППВ23** с минимальным интервалом 8 нед. В свою очередь, иммунокомпрометированные пациенты, входящие в группу высокого риска пневмококковой инфекции, ранее вакцинированные одной или несколькими дозами ППВ23, должны получить как минимум одну дозу ПКВ13 не раньше, чем через 1 год после последней дозы ППВ23.

Рекомендации по вакцинации **ВИЧ-инфицированных пациентов** отличаются по возрасту:

- дети до 2 лет должны получить полный курс иммунизации ПКВ по схеме 3 + 1;
- если ребенок в возрасте до 24 мес получил неполный график вакцинации ПКВ (2 или менее доз ПКВ10 или ПКВ13 до возраста 24 мес), то в возрасте 2–5 лет необходимо сделать 1 дозу ПКВ13.

Пациентам, ранее иммунизированным ППВ23, ПКВ13 следует вводить не ранее, чем через 1 год после последней дозы ППВ23.

Детям с **хроническими воспалительными заболеваниями**, получающими иммуносупрессивную терапию, ПКВ13 вводится по следующим схемам в зависимости от возраста:

- до 2 лет вакцинация ПКВ13 осуществляется по схеме 3 + 1;
- в возрасте 2–5 лет необходима однократная вакцинация ПКВ13, если ребенок в возрасте до 24 мес получил 3 дозы ПКВ7 или получил неполный график вакцинации ПКВ (2 или менее доз ПКВ10 или ПКВ13). Пациентам с **хроническими воспалительными заболеваниями, нуждающимся в иммуносупрессивной терапии**, пневмококковые вакцины следует вводить не позднее, чем за 2 нед до начала иммуносупрессивной терапии.

Общие принципы вакцинации детей с хроническими заболеваниями

1. Прививки проводят под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением не менее 30 мин.
2. Вакцинация осуществляется на фоне противорецидивной (базисной) терапии, согласованной со специ-

⁴ Профилактическое применение парацетамола в качестве жаропонижающего средства может снизить иммунный ответ на введение пневмококковых вакцин (Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R. et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1339–50.)

алистом. Прививки проводят через 2 нед после стабилизации процесса или начала ремиссии.

- При проведении вакцинации детей с поражением нервной системы, особенно с фебрильными судорогами в анамнезе, также рекомендуется измерение температуры после вакцинации 3–4 раза в сут первые 3 дня, по показаниям назначается жаропонижающее средство.

Общие принципы вакцинации детей с аллергическими заболеваниями

- Прививки проводят под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением не менее 30 мин.
- Необходимо рекомендовать строгое соблюдение диеты с исключением продуктов, на которые ранее отмечались аллергические реакции, продуктов с высокой сенсibiliзирующей активностью (шоколад, мед, орехи, рыба, цитрусовые, клубника, продукты с красителями и консервантами), а также строгое поддержание гипоаллергенного быта за 1 нед до вакцинации и в течение 2 нед после нее.
- Вакцинация выполняется в период ремиссии или через 1–2 нед (в зависимости от патологии) после достижения контроля над заболеванием. Проводится согласованная с врачом-аллергологом базисная терапия аллергического заболевания, которая при необходимости может быть «усилена» на 30% в течение 2–3 дней до вакцинации и 1 нед после вакцинации.
- Назначение антигистаминного препарата 2-го поколения в возрастной дозировке обосновано в день проведения вакцинации и в течение 3–5 дней после нее.
- Кожное тестирование с аллергенами может быть проведено за 1–1,5 нед до и через 1 мес после вакцинации.
- Курс аллергенспецифической иммунотерапии можно начинать через 2 нед после вакцинации, и, наоборот, вакцинацию можно выполнить через 2–4 нед после введения очередной дозы аллергена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ВАКЦИНАЦИИ

- Выраженные, тяжелые системные реакции на предыдущее введение вакцины (анафилактические реакции).

- Гиперчувствительность к любому компоненту вакцины.
- Острые инфекционные заболевания или обострение хронического процесса (основного заболевания).

Вакцинацию можно проводить через 1–2 нед после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания. Перенесенная ранее пневмококковая инфекция не является противопоказанием к проведению иммунизации.

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Поствакцинальный период пневмококковых конъюгированных вакцин. Наиболее часто (более чем в 20% случаев) в поствакцинальном периоде пневмококковых конъюгированных вакцин ПКВ10 и ПКВ13 возникают следующие реакции: лихорадка, редко превышающая 39°C, возбудимость, снижение аппетита и расстройство сна, а также местные реакции в виде отека, гиперемии, болезненности, уплотнения в месте введения вакцины (табл. 3).

Значительная доля этих реакций развивается в первые 48 ч после вакцинации и купируется самостоятельно или при использовании жаропонижающих и антигистаминных препаратов.

У детей старшего возраста при первичной вакцинации ПКВ наблюдается более высокая частота местных реакций, чем у детей первого года жизни. При вакцинации недоношенных детей (родившихся в сроке гестации ≤ 37 нед), включая глубоконедоношенных детей, родившихся при сроке беременности менее 28 нед, и детей с экстремально низкой массой тела (≤ 500 г), характер, частота и выраженность поствакцинальных реакций не отличаются от таковых у доношенных детей.

При введении первой серии иммунизации ПКВ следует учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость дыхательного мониторинга в течение 48–72 ч у глубоконедоношенных детей (рожденных ранее 28-й нед беременности), и особенно у детей с незрелостью дыхательной системы в анамнезе. Поскольку польза вакцинации для этой группы детей высока, не следует отменять ее или откладывать.

Как и со всеми инъекционными вакцинами, следует всегда быть готовыми к надзору и оказанию соответствующей медицинской помощи в случае развития

Таблица 3. Ожидаемая частота нежелательных явлений после иммунизации ПКВ в категориях частоты Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS)

Частота нежелательных явлений	ПКВ10	ПКВ13
Очень редко ($< 1/10\,000$)	Ангионевротический отек, анафилаксия	-
Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)	Аллергические реакции (например, аллергический дерматит, атопический дерматит, экзема); аллергическая сыпь; гипотонически-гипореактивный эпизод	Гипотонический-гипореактивный эпизод, реакции повышенной чувствительности, включая отек лица, одышку, бронхоспазм
Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	Апноэ у глубоконедоношенных детей (< 28 нед беременности); сыпь; реакции в месте инъекции, такие как гематомы, кровоизлияния и уплотнения в месте инъекции	Плаксивость, судороги (включая фебрильные), крапивница, покраснение кожи в месте введения или уплотнение/отек более 7,0 см в диаметре
Часто ($> 1/100$ до $< 1/10$)	Реакции в месте инъекции, такие как уплотнение, лихорадка выше 39°C ректально (возраст < 2 лет)	Диарея, рвота, сыпь, температура выше до 39°C; покраснение кожи в месте введения или уплотнение/припухание до 2,5–7,0 см; болезненные ощущения в месте введения вакцины, мешающие движению
Очень часто ($> 1/10$)	Боль, покраснение, отек в месте инъекции, лихорадка $> 38^\circ\text{C}$ ректально (возраст < 2 лет)	Снижение аппетита, раздражительность, изменения сна, жар, покраснение кожи в месте введения или уплотнение/припухание до 2,5–7,0 см (после одной дозы у младенцев и детей 2–5 лет)

редкой анафилактической реакции после введения вакцины.

Поствакцинальный период пневмококковой полисахаридной вакцины. При проведении вакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной возможно развитие поствакцинальных реакций различной степени выраженности в течение первых 3 сут, среди которых чаще всего отмечаются местные реакции в виде болезненности, покраснения, уплотнения или припухлости в месте инъекции. Очень редко описаны тяжелые местные реакции у лиц, ранее переболевших пневмококковой инфекцией и имеющих вследствие этого высокий уровень специфических антител.

Умеренное повышение температуры тела может сохраняться от нескольких часов до 3 сут после вакцинации. В очень редких случаях возможно развитие других общих реакций — аденопатий, артралгии, сыпи и аллергических реакций (крапивница, отек Квинке, анафилактическая реакция).

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Для профилактики детей с функциональной или анатомической аспленией, а также детей после спленэктомии, находящихся на интенсивной химио- или цитозамещающей терапии, используют пенициллин G или V. Кроме того, с целью пассивной иммунизации применяют внутримышечное или внутривенное введение иммуноглобулинов (по показаниям). Их назначают детям с врожденным или приобретенным иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция) или тем из них, которые в течение 1 года перенесли две или более серьезных инфекции (бактериемия, менингит, пневмония).

Важнейшим направлением общей профилактики первичных пневмококковых пневмоний является адекватное лечение острых респираторных инфекций и ведение здорового образа жизни.

Из числа других перспективных направлений профилактики следует выделить санацию носоглоточного носительства пневмококка с помощью литических ферментов бактериофагов *S. pneumoniae*, которые действуют на 15 наиболее распространенных серотипов пневмококков, включая штаммы, устойчивые к пенициллину,

но не оказывают неблагоприятного эффекта на нормофлору ротоглотки.

МЕРОПРИЯТИЯ В ОЧАГЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Госпитализация больного пневмококковой инфекцией осуществляется с учетом общего состояния, клинических и социальных показаний. Больные с клинической картиной менингита или сепсиса в срочном порядке помещаются в инфекционный стационар или специализированные отделения/боксы для круглосуточного наблюдения и лечения. Пациенты с пневмонией, синуситом, острым средним отитом госпитализируются в зависимости от тяжести состояния.

Эпидемиологическое расследование в очаге пневмококковой инфекции направлено на выявление источника возбудителя инфекции и определение круга лиц, подвергшихся риску заражения.

Контактные лица с клиническими проявлениями локальной гнойно-септической инфекции (бронхит, отит, синусит и др.), выявленные при медицинском осмотре в коллективе или по месту жительства заболевшего, направляются на лечение и наблюдение в лечебно-профилактические учреждения по месту жительства или (по клиническим показаниям) госпитализируются в стационары. Бактериологическое обследование контактных лиц не проводится.

Лицам, отнесенным к группам риска, рекомендуется проведение профилактических прививок.

Карантин. В детских дошкольных учреждениях и домах ребенка, в группах, включающих детей младше 5 лет, в течение 10 дней с момента изоляции больного пневмококковой инфекцией не рекомендуется прием новых или временно отсутствовавших детей, а также перевод детей и персонала в другие группы.

В очаге организуются дезинфекционные мероприятия, как и при других острых бактериальных респираторных заболеваниях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год. Еженедельный бюллетень, 6 апреля 2012 г., 87-й год № 14. 2012;87:129–144. URL: http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_RU.pdf
2. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Маянский НА, Куличенко ТВ, Полунина ТА, Лазарева АВ, Алябьева НМ, Катосова ЛК, Пономаренко ОА, Колтунов ИЕ, Иваненко АМ, Дегтярева ЕА, Кондратенко НВ, Корсунский АА, Константинов КВ, Тулупов ДА, Лазарева МА. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–201 г. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(5):6–12.
3. Козлов РС, Кречикова ОИ, Муравьев АА, Мионов КО, Платонов АЕ, Дунаева ЕА, Таточенко ВК, Щербаков МЕ, Родникова ВЮ, Романенко ВВ, Сафьянов КН. 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):246–260.
4. Bocchini JA. Jr. et al. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*. 2010;126:186–190.
5. Johnson HL. et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Medicine*. 2010;7:e1000348.
6. Russel F. et al. 2011. Global review of the distribution of pneumococcal disease by age and region. SAGE meeting, 8–10 November 2011. URL: http://www.who.int/immunization/sage/6_Russel_review_age_specific_epidemiology_PCV_schedules_session_nov11.pdf, accessed March 2012.
7. DeStefano F. et al. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and postlicensure data. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86:373–380.
8. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации МР 3.3.1.0027–11 (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 20 июля 2011 г.). М., 2011.
9. Сидоренко СВ, Лобзин ЮВ, Харит СМ, Королева ИС, Таточенко ВК. Пневмококковая инфекция и возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(1):54–61.
10. Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов на тему «Время пневмококковых заболеваний в России». *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(2):104–108.