

А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ¹, д.м.н., профессор, А.А. ГИРИНА², к.м.н., И.В. ЛЕПИСЕВА³¹ Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия³ Детская республиканская больница Республики Карелия, Петрозаводск

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Пневмококковая инфекция является одной из ведущих причин инфекционной заболеваемости и смертности. При этом особую угрозу пневмококковая инфекция представляет для детей первых лет жизни и для пожилых людей [1–7]. Так, у детей в возрасте до 5 лет пневмококк является одним из пяти возбудителей, на долю которых приходится половина всех летальных исходов от инфекционных заболеваний [8]. При этом, по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от пневмококковой инфекции умирает более 1 млн детей [1].

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, дети, внебольничная пневмония, вакцинопрофилактика.

A.L. ZAPLATNIKOV¹, MD, Prof., A.A. GIRINA², PhD in medicine, I.V. LEPISEVA³¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Khanty-Mansiysk State Medical Academy³ Children Republican Hospital of Republic of Karelia, Petrozavodsk

MODERN POSSIBILITIES AND EFFECTIVENESS OF VACCINE PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN

Pneumococcal infection is one of the leading reasons of the infection incidence and mortality rates. The pneumococcal infection has special danger for infants and elderly persons [1–7]. Thus, in children aged under 5 pneumococcus is one of the five causative agents accounting for the half of all lethal outcomes from infectious diseases [8]. According to the data provided by the World Health Organization each year more than 1 mln children die from the pneumococcal infection [1].

Keywords: pneumococcal infection, children, community-acquired pneumonia, vaccine prevention.

Возбудитель пневмококковой инфекции – *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) – грамположительный, каталаза-негативный диплококк, основным фактором патогенности которого является капсульный полисахарид [3, 4, 7]. В зависимости от особенностей химического строения и антигенных свойств последнего в настоящее время выделены более 90 серотипов *S.pneumoniae*. Хотя каждый из серотипов потенциально патогенен, наиболее частыми возбудителями пневмококковой инфекции являются 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 18, 19 и 23. Кроме того, выделяют так называемые «педиатрические» серотипы пневмококка, которые чаще всего колонизируют носоглотку маленьких детей, – 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. По мере взросления детей частота обнаружения данных серотипов *S.pneumoniae* снижается. До начала массовой вакцинации против пневмококковой инфекции на долю серотипов 4, 6, 9, 14, 18, 19, 23 приходилось 80% случаев инвазивной пневмококковой инфекции [3, 4, 7].

S.pneumoniae широко и повсеместно распространен в человеческой популяции и очень часто транзитивно колонизирует слизистую верхних дыхательных путей [1, 3, 4, 7]. Экологической нишей для пневмококка является носоглотка человека. Передача инфекции от человека к человеку происходит воздушно-капельным и контактным путями (при тесном контакте, использовании общих игрушек, посуды и др.), особенно в местах с высоким уровнем скученности. В результате этого наиболее высокий риск инфицирования пневмококком отмечен в детских дошкольных учреждениях, детских домах, общежи-

тиях, казармах, домах инвалидов, а также в интернатах для пожилых и в тюрьмах [1, 3, 4, 7].

Роль социально-бытовых и материальных условий среды обитания в распространении пневмококковой инфекции наглядно подтверждается данными о том, что уровень носительства пневмококка у детей в экономически нестабильных странах более чем в 4 раза выше, чем в государствах с развитой экономикой (соответственно 90 и 21%) [4]. Установлены и другие факторы, способствующие избыточной колонизации пневмококком. Среди них: иммунная недостаточность, применение антибиотиков, переносимые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), а также холодное время года [1, 3, 4, 7]. Особо следует отметить, что в организованных дошкольных учреждениях создаются наиболее благоприятные условия для более быстрой и широкой контаминации детей *S.pneumoniae* (возрастные особенности иммунитета у детей этого возраста, их тесный контакт, общие игрушки, высокий уровень заболеваемости ОРВИ, частое использование антибиотиков и др.). Указанные особенности способствуют более широкому распространению резистентных штаммов пневмококка, что доказывается обнаружением их у детей, не получавших антибиотики [5, 12].

Наиболее широко *S.pneumoniae*-носительство распространено среди детей раннего возраста, у дошкольников, а также у учеников начальных классов. Так, установлено, что если у детей в возрасте 1 мес. *S.pneumoniae* обнаруживали только в 6% случаев, то в возрасте 1 года – уже у 39% детей. При этом отмечено, что более высокие

темпы колонизации пневмококком имели место у тех младенцев, в семьях которых были старшие дети. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что основным источником инфекции для детей первого года жизни являются их старшие братья и сестры, являющиеся носителями *S.pneumoniae* [13].

Установлено, что распространенность *S.pneumoniae*-носительства достигает пика к возрасту 2–5–7 лет (в зависимости от статуса и уровня социализации) и в дальнейшем постепенно снижается. Так, если среди дошкольников и детей начальных классов пневмококк в носоглотке выявляли у 38–60%, то у старшеклассников и студентов, соответственно, в 29–35 и 9–25%. Интересные данные были получены при изучении носительства *S.pneumoniae* у взрослых людей. Оказалось, что у взрослых, в семьях которых не было детей, пневмококк выявляли только в 6% случаев. В то же время, если в семье были маленькие дети, то частота носительства *S.pneumoniae* у взрослых увеличилась в 4,8 раза ($p < 0,05$) и достигала 29% [14]. Таким образом, результаты проведенных исследований позволили сделать вывод, что колонизация носоглотки *S.pneumoniae* у детей начинается с первых месяцев жизни и достигает максимального уровня (в зависимости от материально-бытовых условий и социализации) к 2–7 годам. При этом особо было отмечено, что именно дети-носители пневмококка становятся основным источником инфекции для детей других возрастных групп и для взрослых [13, 14].

Особый интерес представляют результаты отечественных исследований, которые были проведены в последние годы – еще до начала в России массовой вакцинации детей против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря [5, 15–19]. Так, в 2001–2002 гг. при обследовании 4 153 организованных детей дошкольного возраста из 19 городов России носительство *S.pneumoniae* было выявлено у 49,3% детсадовских детей и у 86,7% воспитанников детских домов [15]. Изучение распространенности *S.pneumoniae*-носительства у детей младшего возраста в период их клинического благополучия, проведенное в Москве в 2013–2014 гг., показало, что частота обнаружения пневмококка в носоглотке у неорганизованных здоровых детей составляет 15%, в то время как у детей, постоянно посещающих детский сад, – 24%. Особо было обращено внимание на то, что частота пневмококкового носительства у детсадовских детей и у воспитанников детского дома не имела статистических различий. Так, независимо от статуса дошкольного учреждения носительство *S.pneumoniae* выявляли практически у каждого четвертого обследованного ребенка. При этом если в период клинического благополучия удельный вес *S.pneumoniae* в этиологической структуре бактериальной колонизации носоглотки не превышал 31%, то на фоне переносимых острых респираторных вирусных инфекций его доля возрастала до 47% [16].

У детей *S.pneumoniae* является основным возбудителем внебольничной пневмонии, острого среднего отита (ОСО) и бактериального синусита. Кроме этого, пневмококк может лежать в основе таких серьезных инфекционно-воспалительных заболеваний, как эмпиема плевры, мастоидит, периорбитальный целлюлит, эндокардит, остеомиелит,

гнойный артрит и др. [1–7]. Наибольшую тревогу в связи с высоким риском неблагоприятного исхода вызывают инвазивные формы пневмококковой инфекции. К последним относят такие варианты, при которых возбудитель обнаруживается не только в инфицированных тканях, но и в биологических жидкостях (кровь, ликвор, плевральная и перитонеальная жидкости и др.), которые в нормальных условиях должны быть стерильными. К инвазивным формам пневмококковой инфекции относятся тяжелая пневмония с септициемией, менингит, сепсис, эмпиема плевры и др. [3]. Прогноз при инвазивных формах очень серьезный. Так, если смертность от *S.pneumoniae*-пневмонии составляет не более 5%, то в сочетании с сепсисом возрастает до 20%, а при пневмококковом менингите достигает 30%. При этом особо следует отметить, что у детей именно *S.pneumoniae* – самый частый возбудитель инвазивных бактериальных инфекций. Кроме этого, установлено, что пневмококк, наряду с менингококком, является основным возбудителем гнойного менингита у детей [1–8].

Установлено, что наиболее высокий уровень заболеваемости пневмококковой инфекцией, в т. ч. и инвазивными формами, имеет место у детей первых 2 лет жизни. Так, если общая заболеваемость инвазивной *S.pneumoniae*-инфекцией в США находится на уровне 23,2 на 100 тыс. населения, то у детей первого года она более чем в 7 раз выше и составляет 165 на 100 тыс. [9–10]. Следует отметить, что показатели заболеваемости пневмококковой инфекцией в Российской Федерации не отражают истинного уровня в связи с недостаточной диагностикой. При этом, по данным активного эпидемиологического надзора, проведенного в России в 2002–2010 гг., на долю пневмококка приходилось 14–16% среди всех возбудителей бактериальных менингитов [3, 11]. Другие формы пневмококковых инфекций, как инвазивные (тяжелые пневмонии с септициемией, эмпиема плевры с септициемией, сепсис), так и неинвазивные (пневмонии, отиты, синуситы и др.), крайне редко этиологически верифицируются, поэтому оценить истинную частоту пневмококковой инфекции в Российской Федерации сложно. Но, по экспертным оценкам, в России ежегодно более 3,2 тыс. детей заболевают пневмококковой септициемией, не менее 39 тыс. детей переносят пневмококковую пневмонию и более чем у 713 тыс. детей имеет место ОСО пневмококковой этиологии [2, 3].

Широкое распространение *S.pneumoniae*-носительства в человеческой популяции и высокий уровень заболеваемости пневмококковой инфекцией определили необходимость выделить группу пациентов, у которых колонизация *S.pneumoniae* значимо чаще приводит к развитию тяжелых форм заболевания и имеет высокий риск неблагоприятного прогноза. Тщательный анализ данных анамнеза и клинических особенностей позволил установить, что к группе риска по тяжелому течению и неблагоприятному исходу пневмококковой инфекции должны относиться пациенты с серповидно-клеточной анемией и другими гемоглобинопатиями, асплениями (аномической и функциональной), первичными иммунодефицитами, ВИЧ-инфекцией, с хроническими легочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом,

хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, с кохлеарными имплантами [1–7, 9, 10].

Изучение этиологических особенностей различных вариантов течения пневмококковой инфекции позволило установить те серотипы *S.pneumoniae*, которые характеризуются большей вирулентностью и чаще приводят к развитию инвазивных форм заболевания. При этом было показано, что в США до начала массовой иммунизации детей пневмококковой конъюгированной вакциной (до 2000 г.) наиболее часто инвазивные формы пневмококковой инфекции вызывали 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F серотипы. С пенициллино-резистентностью при этом чаще ассоциировались такие серотипы, как 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F [4].

Особый интерес представляют результаты исследований, проведенных в России до начала массовой вакцинации детей против пневмококковой инфекции. Так, в проспективном неинтервенционном госпитальном эпидемиологическом исследовании (г. Санкт-Петербург, 2011–2012 гг.) было показано, что среди пневмококков, вызывающих у детей гнойный менингит, ведущими были 19F, 14 и 6 серотипы, в то время как в развитии острого среднего отита основную роль играли 19F, 3, 23F и 6 серотипы *S.pneumoniae* [18]. Близкие к аналогии результаты были получены в г. Москве при изучении этиологии острого среднего отита у детей дошкольного возраста (проспективное госпитальное клинико-микробиологическое исследование) [16]. Было установлено, что основным возбудителем острого среднего отита является пневмококк (69% среди случаев заболевания). При этом удельный вес таких серотипов *S.pneumoniae*, как 19F, 3, 6B, 14, 19A и 23F составил 80% в структуре всех ОСО пневмококковой этиологии [16].

Учитывая широкую распространенность *S.pneumoniae* в педиатрической популяции, высокий уровень заболеваемости, тяжесть течения, риск развития осложнений и серьезность прогноза в целом, вопросам разработки эффективных и безопасных методов профилактики пневмококковой инфекции уделяется особое значение. При этом доказано, что наиболее действенным методом предупреждения инфекционных заболеваний на современном этапе является иммунопрофилактика. Однако возлагавшиеся надежды на полисахаридную пневмококковую вакцину оправдались лишь частично – только у взрослых и детей старше 2 лет. Полисахаридная пневмококковая вакцина, как и другие полисахаридные вакцины (менингококковая и др.), оказалась малоэффективной у младенцев и детей первых лет жизни. Дальнейшие исследования показали, что причина этого заключается в особенностях иммунного ответа на полисахаридные антигены бактериальной капсулы [20].

Оказалось, что полисахариды бактериальной капсулы (в т. ч. и пневмококка) относятся к Т-независимым антигенам, что и определяет недостаточную эффективность вырабатываемого на них иммунитета [6, 20–22]. Особенность иммунного реагирования на Т-независимые антигены заключается в том, что В-лимфоциты, примированные без участия Т-клеток, трансформируются в плазмocyты и начинают синтезировать IgM без последующего переключения на синтез IgG. Кроме этого, было отмечено, что при этом не формируются клетки иммунологической

памяти. В результате этого уже через небольшой период времени интенсивность иммунного ответа на Т-независимые антигены значительно снижается, а затем и полностью исчезает. При повторных контактах с этими антигенами иммунные реакции вновь протекают по типу первичного ответа. Синтезируются IgM, но без переключения в дальнейшем на IgG. Так же как и при первых контактах не формируется иммунологическая память. Результат очевиден – несмотря на распознавание Т-независимых антигенов, иммунитет к ним кратковременен. В связи с этим сохраняется риск развития инфекции, которая при определенных условиях может приобретать тяжелый характер. Учитывая, что у детей раннего возраста имеются транзиторные особенности иммунитета (незрелость В-лимфоцитов, ограниченность резервов фагоцитоза, системы комплемента и др.), становится понятной их высокая восприимчивость к *S.pneumoniae* и другим инкапсулированным возбудителям (менингококк, Hib и др.) и частое развитие инвазивных форм заболевания [2–6, 20–22].

Уточнение особенностей иммунного ответа на Т-независимые антигены определило необходимость разработки способов, которые могли бы «подключить» Т-лимфоциты к распознаванию указанных антигенов. Оказалось, что в тех случаях, когда Т-независимые антигены соединены (конъюгированы) с белком-носителем, то иммунный ответ формируется с привлечением Т-лимфоцитов. Это происходит благодаря тому, что конъюгированные полисахаридные антигены, активируя макрофаги и дендритные клетки, усиливают экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II). В результате этого полисахаридные конъюгированные антигены в комбинации с молекулами МНС II взаимодействуют с Т-клеточными рецепторами, что приводит к активации Т-хелперов. Последние синтезируют интерлейкин-4 (ИЛ-4) и интерлейкин-5 (ИЛ-5), которые повышают активность В-лимфоцитов. Кроме этого, Т-хелперы продуцируют молекулу CD-40L, которая является ко-стимулятором Т-клеточного рецептора. Примированные В-лимфоциты под действием ИЛ-4, ИЛ-5 и CD-40L трансформируются в плазмocyты и В-клетки памяти. При этом в самих плазмocyтах начинается синтез специфических IgM с последующим переключением изотипа антител (IgM → IgG) и нарастанием в динамике их аффинности. Повторное поступление в организм конъюгированных полисахаридных антигенов сопровождается быстрым развитием вторичного иммунного ответа за счет иммунологической памяти, сформированной при первом контакте. Активный синтез и продукция специфических антител класса IgG сопровождается при этом быстрым нарастанием их титра, который в дальнейшем сохраняется на защитном уровне в течение длительного времени [6, 20–22].

Таким образом, разработка эффективных вакцин против полисахаридных антигенов стала возможной только после расшифровки особенностей ответа на Т-независимые антигены и изобретения метода конъюгации, позволяющего кооперировать Т- и В-клетки при иммунном распознавании этих антигенов. Теоретические предпосылки обусловили возможность создания конъюгированных вакцин против возбудителей, имеющих антигены полисахаридной капсулы (пневмококк, гемофильная палочка тип b, менин-

гококк) [6, 22]. На следующем этапе создания пневмококковой вакцины необходимо было определить, какие именно серотипы *S.pneumoniae* актуальны и должны входить в состав препарата, чтобы максимально «перекрыть» наиболее значимые возбудители пневмококковой инфекции. Учитывая предшествующие результаты и данные последних эпидемиологических исследований, было показано, что в состав конъюгированной пневмококковой вакцины обязательно должны входить 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F серотипы. Именно эти серотипы *S.pneumoniae* вошли в состав первой конъюгированной 7-валентной пневмококковой вакцины. При этом белковым носителем (конъюгатом) в данной вакцине выступает белок CRM197 – нетоксичный вариант дифтерийного токсина [6].

Регистрация в 2000 г. 7-валентной вакцины и включение ее в Национальный календарь США позволили открыть новую эру вакцинации против пневмококковой инфекции, т. к. впервые появилась возможность эффективной иммунопрофилактики наиболее уязвимой категории населения – детей раннего возраста. Массовая иммунизация детей в возрасте от 2 мес. до 2 лет с использованием 7-валентной вакцины начиная с 2000 г. позволила существенно снизить в США заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями. Так, было отмечено, что через 5 лет после начала программы вакцинации частота инвазивных форм *S.pneumoniae*-инфекции у детей в возрасте до 5 лет уменьшилась в целом на 78% [4]. При этом особо следует подчеркнуть, что анализ заболеваемости детей пневмококковой инфекцией, вызванной серотипами *S.pneumoniae*, входящими в состав 7-валентной вакцины, показал снижение инвазивных форм на 99%. Кроме этого, было отмечено, что одновременно на 37% снизилась частота всех инвазивных пневмококковых инфекций у пожилых людей. В данной возрастной популяции также было отмечено и значительное уменьшение (на 92%) заболеваемости инвазивными формами, вызванными серотипами, входящими в состав вакцины. Опыт массового применения 7-валентной вакцины при этом показал хорошую переносимость и безопасность. Таким образом, иммунизация против пневмококковой инфекции с использованием конъюгированной 7-валентной вакцины характеризовалась высокой профилактической эффективностью и безопасностью [4].

Аналогичные результаты были получены и отечественными учеными. Представляют интерес результаты исследования С.М. Харит с соавт., изучавшими профилактическую эффективность 7-валентной конъюгированной вакцины у 50 детей (группу сравнения составили 100 детей, сопоставимых по возрасту, социально-бытовым условиям, состоянию здоровья и факторам риска). Рассчитанные показатели заболеваемости пневмониями любой этиологии на 1 000 детей в группе привитых были ниже в течение всего периода наблюдения. Показатель заболеваемости пневмониями с учетом человеко-лет (показатель инцидентности) за весь период наблюдения в группе привитых составил 9,7 на 1 000 человеко-лет (95% ДИ 9,1–10,3), в группе сравнения – 92,6 на 1 000 человеко-лет (95% ДИ 91,3–3,9). Индекс эффективности вакцинации в отношении пневмо-

ний любой этиологии – 9,5, коэффициент эффективности – 89,5%. Анализ расчетных показателей заболеваемости отитами выявил в обеих группах снижение заболеваемости к 4-му году наблюдения, что может быть связано с повзрослением детей, однако этот показатель у непривитых был выше во все сроки. Авторы отмечают, что показатель инцидентности в основной группе был в 1,8 раза меньше – 155,3 на 1 000 человеко-лет (95% ДИ 150,9–155,7), в контрольной группе – 263,9 (95% ДИ 261,7–266,1). При этом индекс и коэффициент эффективности вакцинации в отношении острого среднего отита составили 1,8 и 44,3%. С.М. Харит и соавт. делают вывод, что эффективность вакцинации была более выраженной в отношении пневмоний по сравнению с отитами, что соответствует данным, представленным в позиционной статье Всемирной организации здравоохранения [23].

Позитивный опыт использования конъюгированной пневмококковой вакцины и продолжающийся мониторинг *S.pneumoniae*-инфекции показал динамику в этиологической структуре пневмококковых заболеваний. Так, было отмечено, что на фоне вакцинации возросло этиологическое значение других серотипов *S.pneumoniae*. Это определило необходимость расширения спектра серотипов, включенных в состав вакцины. В 2009 г. были зарегистрированы 10-валентная и 13-валентная конъюгированные пневмококковые вакцины. При этом в состав 13-валентной вакцины дополнительно, к 7 уже имеющимся серотипам *S.pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), были также включены 1, 3, 5, 6A, 7F и 19A серотипы. Включение новых возбудителей в состав 13-валентной конъюгированной вакцины позволило в целом на 91,9% «перекрыть» актуальные серотипы пневмококка и на 100% – серотипы пневмококка, резистентные к пенициллину [24]. Результаты применения вакцины в США показали, что частота инвазивной пневмококковой инфекции дополнительно снизилась на 42% среди детей в целом и на 53% среди детей младше 24 мес. При этом у детей частота обнаружения серотипов 19A, 7F и 3 уменьшилась на 58, 54 и 68% соответственно [25]. Кроме этого, установлено, что иммунизация детей 13-валентной вакциной сопровождалась уменьшением частоты инвазивных пневмококковых заболеваний у взрослых (непрямой позитивный эффект вакцинации детей) [26].

В Российской Федерации 13-валентная конъюгированная вакцина была зарегистрирована в 2012 г. При этом результаты проведенного Ю.В. Лобзиным и соавт. исследования показали, что охват серотипов *S.pneumoniae*, вызывающих гнойный менингит, для 13-валентной конъюгированной вакцины составляет 76,5%; серотипов, вызывающих ОСО, для детей в возрасте 0–2 лет – 79% и для детей в возрасте 5–17 лет – 55%; серотипов, вызывающих пневмонию, – 71,4% у детей и 90,6% у взрослых. На основании полученных данных авторы делают вывод о целесообразности для массовой иммунизации детей использовать конъюгированные пневмококковые вакцины, среди которых наибольший охват актуальных серотипов пневмококка обеспечивает 13-валентная вакцина [18].

А.Г. Чучалин и соавт. (2015) при реализации противоэпидемических мероприятий по профилактике пневмо-

кокковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье отметили высокую профилактическую эффективность 13-валентной вакцины при иммунизации детей группы риска. Так, благодаря вакцинации заболеваемость острыми респираторными инфекциями у детей снизилась на 69,4%. При этом авторы подчеркивают, что за счет снижения заболеваемости внебольничными пневмониями в 2014 г. на 1 014 случаев был предотвращен экономический ущерб в размере 94 млн руб. [27]. Интересные данные получены Н.П. Андреевой и соавт., исследовавшими эффективность 13-валентной вакцины в предупреждении рецидивирующего течения бактериальных синуситов у подростков. Так, было показано, что иммунизация против пневмококковой инфекции позволяет снизить суммарную заболеваемость острыми респираторными инфекциями на 27%, синуситами – в 1,8 раза, а частоту

использования антибиотиков – в 2,2 раза по сравнению с группой контроля [28].

Таким образом, применение конъюгированных пневмококковых вакцин способствует снижению заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией среди детей, в т. ч. вызванной штаммами, резистентными к антибактериальной терапии, косвенно способствует снижению заболеваемости пневмококковыми заболеваниями у взрослых. В настоящее время в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации включена вакцинация детей против пневмококковой инфекции (приказ МЗ РФ №125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»). Вакцинация проводится в 2 и 4,5 мес., ревакцинация в 15 мес.



ЛИТЕРАТУРА

1. Pneumococcal vaccines. WHO position paper-2012 recommendations. *Vaccine*, 2012, 30: 4717-4718.
2. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения. *Педиатрическая фармакология*, 2008, 5(1): 28-33. / Baranov A.A., Namazova L.S., Tatchenko V.K. Pneumococcal infection and diseases related to it are a serious problem of modern healthcare. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2008, 5 (1): 28-33.
3. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Streptococcus pneumoniae. Методические рекомендации. (МР 3.3.1.0027-11). М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2011, 27 с. / Epidemiology and vaccine prevention of infection caused by Streptococcus pneumoniae. Methodical Guidance (MR 3.3.1.0027-11). M.: Federal Service for Supervision over Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2011, 27 p.
4. Pneumococcal infections. Red Book: 2012. Ed. L.K. Pickering. Report of the Committee on Infection Diseases. 29rd: American Academy of Pediatrics, 2012: 511-582.
5. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. / Kozlov R.S. Pneumococci: lessons of the past – look in the future. Smolensk: MAKMAH, 2010.
6. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2014: справочник. 12 изд., доп. М.: Педиатрб, 278 с. / Tatchenko V.K., Ozeretskoy N.A., Fedorov A.M. Immune prevention – 2014: Reference Book. 12 ed., suppl. M.: Pediatr, 278 p.
7. Pelton SI, Jacobs MR. Pneumococcal Infections. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Feigin and Cherry's, Seventh Edition, 2014, Chapter 85: 1198-1246.
8. Gray BM, Turner ME, Dillon HC et al. Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants: the effects of season and age on pneumococcal acquisition and carriage in the first 24 months of life. *Am J Epidemiol*, 1982, 116: 692-703.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*, 2010, 126(1): 186-190.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR*, 2010, 59(RR-11): 1-18.
11. Королева И.С., Белошицкий Г.В. Эпидемиологическая характеристика пневмококкового менингита у детей в возрасте до 6 лет в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2012, 1: 18-21. / Koroleva I.S., Beloshitsky G.V. Epidemiological characteristics of pneumococcal meningitis in children aged under 6 y.o. in the Russian Federation. *Epidemiologia i Infektsionnye Bolezni*, 2012, 1: 18-21.
12. Dagan R, Melamed R, Muallem M et al. Nasopharyngeal Colonization in Southern Israel with Antibiotic-Resistant Pneumococci during the First 2 Years of Life: Relation to Serotypes Likely to Be Included in Pneumococcal Conjugate Vaccines. *J Infect Dis*, 1996; 174(6): 1352-1355.
13. Vives M, Garcia ME, Saenz P et al. Nasopharyngeal colonization in Costa Rican children during the first year of life. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16: 852-858.
14. Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, et al. Spread of Streptococcus pneumoniae in families, part I. Carriage rates and distribution of types. *J Infect Dis*, 1975, 132: 55-61.
15. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований PeTAC-I и PeTAC-II. *KMAH*, 2006, 8(1): 33-46. / Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shpynev K.V. et al. Antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae in Russia in 1999-2005: results of multi-center prospective studies PeTAC-I and PeTAC-II. *KMAH*, 2006, 8(1): 33-46.
16. Лазарева М.А. Этиологическая роль Streptococcus pneumoniae при респираторных инфекциях, его носительство и чувствительность к антибиотикам у детей младшего возраста. Автореферат канд. мед. наук, 2015, 25 с. / Lazareva M.A. Etiological role of Streptococcus pneumoniae in respiratory infections, its carrier status and sensitivity to antibiotics in children of young age. Author's abstract of the thesis for the PhD in medicine, 2015, 25 p.
17. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М. и др. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль Streptococcus pneumoniae. *Вопросы диагностики в педиатрии*, 2013, 5 (3): 5-15. / Mayansky N.A., Alyabieva N.M., Ivanenko A.M. et al. Bacterial etiology of acute middle otitis in children under 5: role of Streptococcus pneumoniae. *Voprosy Diagnostiki v Pediatr*, 2013, 5 (3): 5-13.
18. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.Б., Харит С.М. и др. Серотипы Streptococcus pneumoniae, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. *Инфектология*, 2013, 5(4): 36-42. / Lobzin Y.V., Sidorenko S.V., Kharit S.M. et al. Serotypes of Streptococcus pneumoniae causing leading nosologic forms of pneumococcal infections. *Infektolegiya*, 2013, 5 (4): 36-42.
19. Tatchenko V, Sidorenko S, Namazova-Baranova L et al. Streptococcus pneumoniae serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *Expert Rev Vaccines*, 2014, 13 (2): 257-264.
20. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 5th ed. Mosby International Ltd., 1998.
21. Stein K. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*, 1992, 165(Suppl): 49-52.
22. Vaccines. Ed. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. 6th Edition. Elsevier, 2012.
23. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.Б., Харит С.М. и др. Серотипы Streptococcus pneumoniae, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. *Инфектология*, 2013, 5 (4): 36-42. / Lobzin Y.V., Sidorenko S.V., Kharit S.M. et al. Serotypes of Streptococcus pneumoniae causing leading nosologic forms of pneumococcal infections. *Infektolegiya*, 2013, 5 (4): 36-42.
24. Харит С.М., Окунева М.А., Рулева А.А. и др. Опыт реализации программы массовой вакцинации против пневмококка детей первого года жизни в Санкт-Петербурге. *Педиатрическая фармакология*, 2014; 11(3): 76-78. / Kharit S.M., Okuneva M.A., Ruleva A.A. et al. Experience of implementation of the program of mass vaccination against pneumococcus of infants in Saint-Petersburg. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2014; 11 (3): 76-78.
25. Benavides J-A, Ovalle O, Salvador GR et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Bogotá, Colombia. *Vaccine*, 2012, 30(40): 5886-5892.
26. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR. Early Trends for Invasive Pneumococcal Infections in Children After the Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32: 203-207.
27. Kim L, Gierke R, Lewis M et al. Indirect Effects of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Pneumonia in Adults. *IDWeek*, 2013, October 2-6, 679.
28. Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П. и др. Реализация противоэпидемических мероприятий по профилактике пневмококковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье. *Пульмонология*, 2015, 25(3): 303-311. / Chuchalin A.G., Onischenko G.G., Kolosov V.P. et al. Implementation of anti-epidemic measures on prevention of pneumococcal infections in zones of overflow flood zones in Priamurie. *Pulmonologia*, 2015, 25 (3): 303-311.
29. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Родионов В.А. и др. Место вакцинации против пневмококковой инфекции в тактике лечения синуситов. *Практическая медицина*, 2016, 22(94): 12-14. / Andreeva N.P., Petrova T.I., Rodionov V.A. et al. Place of vaccination against pneumococcal infection in tactics of sinusitis therapy. *Prakticheskaya Meditsina*, 2016, 22 (94): 12-14.