

Влияние 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины на заболеваемость болезнями органов дыхания и ЛОР-органов и потребление антибактериальных препаратов для их лечения у детей до 5 лет в городе Барнауле

Козьянова Ю.А., Сафьянова Т.В.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Контактный адрес:
Юлия Анатольевна Козьянова
Эл. почта: ykozyanova@yandex.ru

Ключевые слова: *S. pneumoniae*, пневмококковая конъюгированная вакцина, заболеваемость, потребление антибиотиков.

Цель. Оценить эпидемиологическую эффективность 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ10) по количеству случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов, а также по количеству курсов антибиотиков, назначенных для лечения данных заболеваний, у детей в возрасте до 5 лет в городе Барнауле.

Материалы и методы. В конце 2016 г. в рамках ретроспективного когортного эпидемиологического исследования было набрано 2 группы, каждая по 156 детей в возрасте до 60 месяцев (всего 312 детей). Первая группа включала в себя детей, получивших минимум 2 дозы ПКВ10; вторая группа – детей такого же возраста, не получивших никакой пневмококковой вакцины. В обеих группах по данным медицинской документации проводилась оценка и регистрация каждого случая ОРЗ, ринита, тонзиллита, аденоидита, фарингита, трахеита, бронхита, пневмонии, острого среднего отита, синусита и их сочетаний, а также назначенных курсов антибиотиков для лечения данных заболеваний. Для оценки распределения данных использовался метод квартилей. Достоверность различий в частоте заболеваний и частоте назначений антибиотиков между анализируемыми группами оценивалась с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты. Сравнительный анализ частоты исследуемых заболеваний и частоты назначений курсов антибиотиков с помощью критерия хи-квадрат показал достоверные различия между привитыми и непривитыми детьми ($p < 0,05$). Эффективность вакцинации ПКВ10 в данной популяции детей в отношении сокращения количества назначенных курсов антибиотиков составила 52,7% [95% ДИ: 43,7-61,6], в отношении сокращения количества случаев исследуемых заболеваний – 34,1% [95% ДИ: 31,1-37,0].

Выводы. Применение ПКВ10 снижает заболеваемость болезнями органов дыхания и ЛОР-органов, а также потребление антибиотиков, назначаемых для лечения данных заболеваний.

Impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of respiratory and ENT diseases and antibiotic consumption in children under 5 years of age in Barnaul

Kozyanova Yu.A., Safyanova T.V.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Contacts:
Yuliya A. Kozyanova
E-mail: ykozyanova@yandex.ru

Key words: *S. pneumoniae*, pneumococcal conjugated vaccine, morbidity, antibiotic consumption.

Objective. To evaluate epidemiological efficacy of the 10-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV10) as assessed by the number of episodes of respiratory tract and ENT diseases and by the number of antibiotic courses prescribed for those diseases in children under 5 years of age in Barnaul.

Materials and methods. At the end of 2016, a total of 312 children under 60 months of age were enrolled into a retrospective cohort epidemiological study and divided into 2 cohorts (156 children each). The first cohort consisted of the children who received at least 2 doses of PCV10; the second cohort consisted of the age-matched children who didn't receive any pneumococcal vaccines. Reporting and assessment of any episodes of acute respiratory diseases, rhinitis, tonsillitis, adenoiditis, pharyngitis, tracheitis, bronchitis, pneumonia, acute otitis media, and sinusitis as well as any antibiotic courses administered for those conditions were performed in the both cohorts by a review of the children's medical records. The quartile method was used to assess data distribution. The differences in the incidence of respiratory tract and ENT diseases and antibiotic consumption between the two cohorts were assessed using chi-square test.

Results. Comparative analysis of morbidity and incidence of antibiotic prescriptions showed significant differences between vaccinated and non-vaccinated children ($p < 0.05$). The PCV10 efficacy as assessed by reduction in the number of antibiotic courses was 52.7% [95% CI: 43.7-61.6] and reduction in the incidence of the respiratory tract and ENT diseases was 34.1% [95% CI: 31.1-37.0].

Conclusions. The use of PCV10 in children is associated with reduced incidence of respiratory tract and ENT diseases and reduced antibiotic consumption administered for those diseases.

Введение

Одним из частых представителей нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей является *Streptococcus pneumoniae* [1]. Наряду с этим пневмококк вызывает до 25% бронхитов, до 30% острых респираторных инфекций (ОРИ), до 40% синуситов, до 60% острых средних отитов (ОСО) и до 70-80% внебольничных пневмоний (ВП) [2-4], что является серьезной проблемой для системы здравоохранения [5, 6]. Известно, что антибиотикотерапия является основным звеном в лечении ЛОР-патологии и внебольничных бронхолегочных заболеваний. Именно инфекции ЛОР-органов и органов дыхания являются самой частой причиной назначения антибактериальных препаратов (АБП); в амбулаторной практике на них приходится около 2/3 всех выписываемых антибиотиков [7-10]. С учетом наличия у пневмококка устойчивости к антибиотикам особую значимость приобретают профилактические мероприятия, среди которых наиболее эффективным является вакцинация. В настоящее время вакцины против *S. pneumoniae* широко применяются во многих странах мира. По некоторым данным, в странах, где не осуществляется такая вакцинация, ежегодно умирает около 800 тыс. детей от пневмококковой инфекции [11]. На современном этапе известно более 90 серотипов *S. pneumoniae* [12], и их распределение зависит от территории, социального статуса, возраста пациентов и клинической формы заболевания [13]. В России в 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок была введена вакцинация против пневмококковой инфекции 13-валентной конъюгированной вакциной (ПКВ13) [14]. В Алтайском крае до внедрения массовой вакцинации уже имелся опыт применения 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ10).

Целью данного исследования было оценить эпидемиологическую эффективность вакцинации ПКВ10 по количеству случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов, а также по количеству курсов АБП, назначенных для лечения данных заболеваний, у детей 2012-2013 гг. рождения в городе Барнауле.

Материалы и методы

Данное исследование было ретроспективным когортным с двумя группами. Группы формировались выборочным методом из числа детей, наблюдавшихся на педиатрических участках детских поликлиник Барнаула в 2013-2015 гг., т.е. до начала массовой вакцинации против пневмококковой инфекции. Эффективность вакцинации оценивалась по количеству случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов, а также по количеству назначенных курсов АБП для лечения этих заболеваний.

Исследуемая вакцина

Применялась 10-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина, конъюгированная с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae*, адсорбированная (Синфлорикс), которая содержит полисахариды следующих серотипов *S. pneumoniae*: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F.

Определения

Случай заболевания органов дыхания или ЛОР-органов: зарегистрированный врачом диагноз в первичной медицинской документации (форма № 112/у «История развития ребенка»): ОРЗ, ринит, тонзиллит, аденоидит, фарингит, трахеит, бронхит, пневмония, острый средний отит, синусит, а также различные сочетания данных нозологий.

Новый эпизод: каждый эпизод заболевания органов дыхания или ЛОР-органов, зарегистрированный после выздоровления/разрешения предыдущего случая в форме № 112/у.

Курс антибиотикотерапии: назначение АБП по поводу случая заболевания, соответствующего указанному выше определению, которое зарегистрировано врачом в первичной медицинской документации (форма № 112/у).

Новый курс: назначение курса антибиотикотерапии по поводу нового эпизода заболевания.

Исследуемая популяция и метод набора пациентов

Для проведения исследования были набраны две группы детей 2012-2013 гг. рождения, проживающих в Барнауле. Одна группа включала в себя детей, получивших не менее 2-х доз ПКВ10; другая группа – невакцинированных детей такого же возраста.

Первоначально были отобраны привитые дети. Набор участников в данную группу осуществлялся из числа детей, прикрепленных к детским поликлиникам города, по анализам сведений из журналов учета профилактических прививок (форма № 064/у) и историй развития ребенка (форма № 112/у). На следующем этапе была сформирована вторая группа – непривитые дети. В данную группу дети подбирались попарно вакцинированным детям. Применялось сопоставление по возрасту: невакцинированный ребенок должен был соответствовать вакцинированному по дате рождения ($\pm 1-2$ месяца) и району проживания (в данном случае быть приписанным к одной поликлинике).

Исследование проводилось путём изучения медицинской документации вошедших в группы детей. По записям из историй развития ребенка в исследуемых группах отслеживались случаи заболеваний (определенных выше) и назначение курсов АБП по поводу лечения данных случаев. Кроме того, регистрировались такие факторы риска развития пневмококковой инфекции, как посещение дошкольного образовательного учреждения (ДООУ), искусственное/естественное вскармливание.

Критерии включения в исследование для группы вакцинированных детей:

- Проживание в Барнауле с момента рождения.
- Наличие медицинской документации с момента вакцинации и до 60 месяцев жизни.
- Девочки и мальчики, которые получили как минимум 2 дозы ПКВ10 в возрасте старше 6 месяцев.
- Документально зафиксированное назначение ПКВ10 (запись в истории развития ребёнка).

Критерии исключения:

- Несоответствие по возрасту.
- Получили менее 2-х доз ПКВ10.

- Недоступна медицинская документация.

Критерии включения в исследование для группы невакцинированных детей:

- Проживание в Барнауле с момента рождения.
- Наличие медицинской документации с момента вакцинации и до 60 месяцев жизни.
- Девочки и мальчики, которые не получили ни одной дозы пневмококковых вакцин.

Критерии исключения:

- Несоответствие по возрасту.
- Получили хотя бы 1 дозу ПКВ10 или любой другой пневмококковой вакцины.
- Недоступна медицинская документация.

Статистические методы

Для расчета эффективности вакцины (VE) использовалась формула $VE = 1 - RR$, где $RR = \text{relative rate}$ (относительная частота) курсов АБП или случаев заболевания.

Для вычисления частоты назначения антибиотиков (antibiotic rate) и частоты случаев заболевания (episode rate) в группе вакцинированных (R_v) и в группе невакцинированных (R_{nv}) применяли метод расчёта человеко-лет:

$R_v = ev/uv$, где ev – число курсов или случаев в группе вакцинированных, uv – общее количество времени наблюдения всех участников группы вакцинированных (человеко-лет);

$R_{nv} = env/upv$, где env – число курсов или случаев в группе невакцинированных, upv – общее количество времени наблюдения всех участников группы невакцинированных (человеко-лет).

Относительная частота назначения курсов АБП или случаев заболеваний рассчитывалась по формуле: $RR = R_v/R_{nv}$.

Для оценки распределения данных использовался метод квартилей. При асимметричном распределении признака оценка достоверности различий в анализируемых группах проводилась по критерию хи-квадрат. В остальных случаях вычислялось среднее арифметическое (\bar{X}) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$) с последующей оценкой по критерию Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа использовался уровень значимости, равный 0,05. Для показателя эффективности был рассчитан точный 95%-ый доверительный интервал (ДИ). Расчёты производились с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты

Набор детей в группы исследования осуществлялся в период с ноября по декабрь 2016 г. Было набрано 2 группы, каждая по 156 участников в возрасте до 60 месяцев. В общей сложности в исследование было включено 312 детей.

В группу привитых детей были включены 76 мальчиков (49%) и 80 девочек (51%), из них ДООУ посещали 56 детей (36%), 16 детей (10%) не посещали ДООУ, у 84

детей (54%) не было данных, позволяющих определить посещение ДООУ. Грудное вскармливание было у 98 детей (63%) из исследуемой группы, искусственное – у 9 детей (6%), смешанное – у 8 детей (6%), и у 41 ребенка характер вскармливания определить не удалось (26%).

В группу непривитых детей были включены 71 мальчик (46%) и 85 девочек (54%), из них ДООУ посещали 57 детей (37%), 16 детей (10%) не посещали ДООУ, у 83 детей (53%) не было данных, позволяющих определить посещение ДООУ. Грудное вскармливание было у 108 детей (69%), искусственное – у 21 детей (14%), смешанное – у 10 детей (6%), и у 17 детей характер вскармливания определить не удалось (11%). По полу и возрасту группы не имели достоверных различий ($p > 0,05$). Возраст участников на момент сбора информации составил $47,2 \pm 6,3$ месяцев и $47,6 \pm 6,8$ месяцев (среднее арифметическое \pm стандартное отклонение) в группе привитых детей и в группе непривитых детей соответственно. Средний возраст начала вакцинации составил $16,6 \pm 7,5$ месяцев.

Детей, вакцинированных по схеме «2+0», было 141, по схеме «2+1» – 15. Распределение привитых детей по возрастным группам в зависимости от схемы вакцинации представлено в Таблице 1.

Суммарная длительность наблюдения (время риска) для каждой группы составила 335,86 лет (4030,3 месяцев). В среднем, длительность наблюдения для каждого участника (время риска) в обеих группах составила $2,55 \pm 0,4$ лет ($25,84 \pm 4,76$ месяцев). За время наблюдения общее количество случаев исследуемых заболеваний в группе привитых детей составило 666, в группе непривитых детей – 1011. Привитым детям был назначен 61 курс АБП, непривитым детям – 129 курсов. При оценке распределения частоты случаев исследуемых заболеваний, приходившихся на каждого ребенка, удельный вес детей в первом квартиле составил 32,1% в группе непривитых и 58,3% в группе привитых, в четвертом квартиле – 1,9% и 0,0% соответственно (Таблица 2).

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о большей асимметрии частоты исследуемых за-

Таблица 1. Распределение привитых детей по возрасту и схемам вакцинации

Возраст на момент вакцинации	Вакцинальный статус	
	Получили 3 дозы, абс.	Получили 2 дозы, абс.
6-11 месяцев	2	28
12-23 месяцев	10	63
от 24 месяцев до 5 лет	3	50

Таблица 2. Удельный вес привитых и непривитых детей в зависимости от количества случаев исследуемых заболеваний

Квартили	Непривитые дети, %	Привитые дети, %
1 (0-4 эпизода)	32,1	58,3
2 (5-9 эпизодов)	48,7	35,3
3 (10-14 эпизодов)	17,3	6,4
4 (15 и более эпизодов)	1,9	0,0

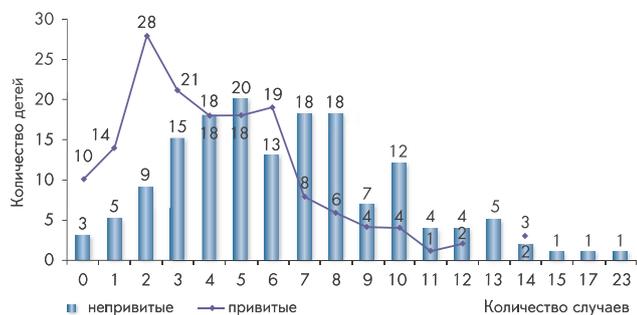


Рисунок 1. Распределение привитых и непривитых детей в зависимости от количества случаев исследуемых заболеваний у каждого ребенка

болеваний среди привитых детей, а также о значительно большем удельном весе детей с низкой частотой заболеваний среди привитых по сравнению с непривитыми (Рисунок 1). Сравнительный анализ частоты исследуемых заболеваний с помощью критерия хи-квадрат показал достоверные различия между привитыми и непривитыми детьми ($p < 0,05$).

При оценке частоты назначений курсов АБП для лечения исследуемых заболеваний, удельный вес непривитых детей в первом квартиле составил 78,2%, привитых детей – 94,2%. В четвертом квартиле удельный вес непривитых и привитых детей составил 1,3% и 0,0% соответственно (Таблица 3).

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о большей асимметрии частоты назначений АБП для лечения исследуемых заболеваний среди привитых детей, а также о значительно большем удельном весе детей с низкой частотой назначений курсов АБП среди привитых по сравнению с непривитыми (Рисунок 2). Сравнительный анализ частоты назначений курсов АБП с помощью кри-

Таблица 3. Удельный вес привитых и непривитых детей в зависимости от количества назначенных курсов АБП для лечения исследуемых заболеваний

Квартили	Непривитые дети, %	Привитые дети, %
1 (0-1 курс)	78,2	94,2
2 (2-3 курса)	17,3	5,1
3 (4-5 курса)	3,2	0,6
4 (6 и более курсов)	1,3	0,0

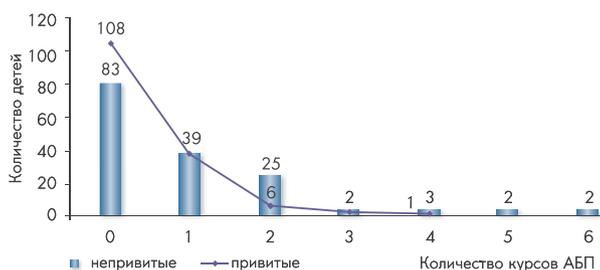


Рисунок 2. Распределение привитых и непривитых детей в зависимости от количества назначенных курсов АБП для лечения исследуемых заболеваний

терия хи-квадрат показал достоверные различия между привитыми и непривитыми детьми ($p < 0,05$).

Эффективность вакцинации ПКВ10 в данной популяции детей в отношении сокращения количества назначенных курсов АБП составила 52,7% (95% ДИ: 43,7-61,6), в отношении сокращения количества случаев исследуемых заболеваний – 34,1% (95% ДИ: 31,1-37,0).

Обсуждение

В данном ретроспективном когортном эпидемиологическом исследовании, выполненном в г. Барнауле, впервые в России была оценена профилактическая эффективность вакцинации ПКВ10 в отношении частоты заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов, а также частоты назначения АБП для лечения данных заболеваний.

Из сходных исследований, в 2010-2013 гг. в Финляндии была проведена оценка влияния ПКВ10 на назначение АБП для лечения ОСО у детей в возрасте до 5 лет, получивших как минимум одну дозу исследуемой вакцины до 7-месячного возраста. ПКВ10 была введена в Финскую национальную программу вакцинации в сентябре 2010 г. с использованием схемы «2+1» (3, 5, 12 месяцев). Эффективность вакцины составила 8% (95% ДИ: 1-14). В группах «догоняющей» вакцинации (дети в возрасте 7-18 месяцев) эффективность вакцины составляла 3% (95% ДИ: -4-10) [15, 16]. В нашем исследовании относительный показатель эффективности оказался значительно выше, что можно объяснить выбором других конечных точек для оценки эффективности (частота назначений АБП не только по поводу ОСО, но и для всех случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов), а также длительностью наблюдения и возрастным составом участников.

В нашем исследовании в группу привитых были отобраны дети, которые были вакцинированы ПКВ10 в возрасте старше 6 месяцев, а средний возраст начала вакцинации составил $16,6 \pm 7,5$ месяцев. Данные условия отражают достаточно распространённую ситуацию из реальной практики, когда ребенок по каким-либо причинам не получил ПКВ в сроки, регламентированные Национальным календарем профилактических прививок (начало в 2 месяца), но был вакцинирован в более поздние сроки. Эффективность конъюгированных пневмококковых вакцин при назначении в этом возрасте в Российской Федерации изучена недостаточно, однако результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что вакцинация детей в более поздние сроки характеризуется эффективностью в отношении изучаемых конечных точек, даже с учётом того, что большинство (141/156) детей, входящих в группу привитых, получили неполный курс вакцинации (на одну дозу меньше), что потенциально могло снизить эффективность вакцинации. Следовательно, вакцинация детей, не получивших плановую иммунизацию вовремя, также позволит эффективно бороться с заболеваниями органов дыхания и ЛОР-органов.

По результатам проведенного исследования можно утверждать, что применение современных пневмококковых конъюгированных вакцин, в частности ПКВ10,

является эффективным способом первичной профилактики заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов. Более того, вакцинация снижает частоту назначений АБП для лечения данных заболеваний, что является важным компонентом сдерживания распространения антибиотикорезистентности.

В настоящее время устойчивость *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам является всемирной про-

блемой, которая увеличивает расходы на лечение и длительность госпитализации пациентов, препятствует стандартному лечению больных с пневмококковой инфекцией, требуя использования новых классов антибиотиков. Именно вакцинация позволит снизить формирование антибиотикорезистентности благодаря уменьшению потребления АБП, что было доказано в проведенном исследовании.

Литература

1. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82(12):93-104.
2. Recommendations of extended expert council, calling by union of pediatricians of Russia: burden of pneumococcal diseases in Russia. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2009;8(2):104-108. Russian. (Бремя пневмококковых заболеваний в России. Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов, инициированного союзом педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2009;8(2):104-108.)
3. Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Ryapis L.A. Streptococci and pneumococci. M.: Feniks, 2013. 301 p. Russian. (Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Ряпис Л.А. Стрептококки и пневмококки. М.: Феникс, 2013. 301 с.)
4. Strachounski L.S., Bogomilski M.R. Antibacterial therapy of acute otitis media in children. Detskij doktor. 2000;22:32-33. Russian. (Страчунский Л.С., Богомильский М.Р. Антибактериальная терапия острого среднего отита у детей. Детский доктор. 2000;22:32-33.)
5. Safianova T.V. Several peculiarities of the incidence rate of out-of-hospital pneumonia and acute otitis media in the Altai Territory. Medial'. 2014;3(13):78-80. Russian. (Сафьянова Т.В. Некоторые особенности распространенности внебольничной пневмонии и острого среднего отита в Алтайском крае. Медиаль. 2014;3(13):78-80.)
6. Kozyanova Yu. A., Safianova T.V. Several epidemiological peculiarities of out-hospital pneumonia in the Altai Territory. Medicinskij al'manah. 2016;3(43):108-111. Russian. (Козьянова Ю.А., Сафьянова Т.В. Некоторые эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Алтайском крае. Медицинский альманах. 2016;3(43):108-111.)
7. Kosenko I.M. Antibacterial therapy of community-acquired respiratory and ENT-infections: new potentials for overcoming resistance. Farmateka. 2011;(18):15-20. Russian. (Косенко И.М. Антибактериальная терапия внебольничных респираторных и ЛОР-инфекций: новые возможности в преодолении резистентности. Фарматека. 2011;(18):15-20.)
8. Mayanskiy N.A., Alyabieva N.M., Lazareva M.A., et al. Antimicrobial Susceptibility, Clonal and Serotype Diversity of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children with Acute Otitis Media in Moscow. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2016;18(2):84-92. Russian. (Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева М.А. и соавт. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. 2016;18(2):84-92.)
9. Yakovlev S.V., Sidorenko S.V., Rafalsky V.V., Spichak T.V., eds. Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Russian practical recommendations. M.: Izdatel'stvo Presto, 2014. 121 p. Russian. (Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В., редакторы. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. М.: Издательство Престо, 2014. 121 с.)
10. Tatchenko V.K., Bakradze M.D., Khokhlova T.A., Rogova O.A. Rational antibiotic therapy of respiratory infections. Medicinskij sovet. 2014;(1):62-67. Russian. (Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. Медицинский совет. 2014;(1):62-67.)
11. Mironov K.O., Platonov A.E., Kozlov R.S. PCR-based Identification and Serotyping of Russian *Streptococcus pneumoniae* Strains. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2011;13(4):304-313. Russian. (Мионов К.О., Платонов А.Е., Козлов Р.С. Идентификация и серотипирование российских штаммов *Streptococcus pneumoniae* методом ПЦР. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. 2011;13(4):304-313.)
12. Kozlov R.S., Chagaryan A.N., Kozlova L.V., Muravyev A.A. Serological Characteristics and Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children 0-5 Years of Age in Different Regions of Russia. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2011;13(2):177-187. Russian. (Козлов Р.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. 2011;13(2):177-187.)
13. Inostroza J., Trucco O., Prado V., et al. Capsular serotype and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in two Chilean cities. Clin Diagn Lab Immunol. 1998;5(2):176-180.
14. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 N 125n "On approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemiological indications." Available at: <http://base.garant.ru/70647158/#ixzz4yUyCFeyY>. Russian. (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям». Доступно по адресу: <http://base.garant.ru/70647158/#ixzz4yUyCFeyY>.)
15. Palmu A.A., Jokinen J., Nieminen H., 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. Lancet Infect Dis. 2014;14:205-212.
16. Palmu A.A., Rinta-Kokko H., Nohynek H., et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. PLoS One. 2017;12(3):e0172690.