

Гемофильная инфекция типа *b*. Заболееваемость и вакцинопрофилактика

М. В. Абрамцева, А. П. Тарасов, Т. И. Немировская, В. П. Ковтун,
В. А. Волков, А. А. Мовсесянц

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Поступила 21.03.2017 г. Принята к публикации 14.04.2017 г.

В статье изложены современные представления об инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа *b* (Hib-инфекция). Рассмотрены клинико-иммунологические особенности вакцинации против Hib-инфекции. Представлены данные о заболеваемости инвазивными формами Hib-инфекции в Российской Федерации и в разных странах мира. Особое внимание уделено вакцинопрофилактике Hib-инфекции. Дана характеристика полисахаридных и конъюгированных Hib-вакцин. Рассмотрены различные схемы иммунизации, медицинские показания и противопоказания к применению, возможные побочные реакции, а также порядок проведения вакцинации.

Ключевые слова: гемофильная инфекция типа *b* (Hib-инфекция); капсульные полисахариды; вакцинопрофилактика; календарь прививок; полирибозилрибитолфосфат (PRP); полисахаридные вакцины; конъюгированные вакцины; комбинированные вакцины.

Библиографическое описание: Абрамцева МВ, Тарасов АП, Немировская ТИ, Ковтун ВП, Волков ВА, Мовсесянц АА. Гемофильная инфекция типа *b*. Заболеваемость и вакцинопрофилактика. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(2): 78–86.

Возбудитель *Haemophilus influenzae* является причиной высокой смертности у детей младше 5 лет во всем мире. В довакцинальный период 95 % серьезных заболеваний, вызываемых *H. influenzae*, приписывали серотипу *b* (Hib). Широкое использование конъюгированных вакцин привело к значительному снижению заболеваемости Hib-инфекцией в развитых и развивающихся странах.

Целью настоящей работы является освещение вопросов эволюции профилактики Hib-инфекции от пассивной иммунизации в довакцинальный период до применения комбинированных вакцин на современном этапе.

Возбудитель *H. influenzae* представляет собой неподвижные грамотрицательные плеоморфные коккобактерии, достаточно требовательные к условиям культивирования. Оптимальной питательной средой для их культивирования является шоколадный агар с обязательным содержанием двух основных факторов роста – гемина и никотинамидадениндинуклеотида (НАД). Бактерии *H. influenzae* покрыты липкой оболочкой, которая помогает им образовывать небольшие агрегаты (рис. 1).

H. influenzae впервые был идентифицирован как патоген в 1883 г. R. Koch [2], который описал мелкую грамотрицательную палочку, обнаруженную в выделениях, полученных от пациентов с конъюнктивитом. Во время пандемии инфлюэнции (гриппа) в 1889 г. R. Pfeiffer выделил из патологического секционного материала микроорганизм, который назвал бациллой Pfeiffer и описал как возбудитель гриппа [3]. В 1920 г. Winslow предложил для этого микроорганизма название *Haemophilus* [4]. Во время пандемии гриппа в 1918 г. была исключена роль *H. influenzae* в качестве возбудителя гриппа [5]. Только в 1933 г. Smith и др. доказали вирусную этиологию гриппа и указали роль *H. influenzae* в качестве причины вторичной инфекции [4].

В 1931 г. Pitman доказала, что *H. influenzae* может выделяться как в капсульных, так и в бескапсульных формах [4]. Капсулированные формы возбудителя обладают полисахаридной капсулой. Исходя из химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы, выделяют 6 серотипов *H. influenzae*: *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f* [6].

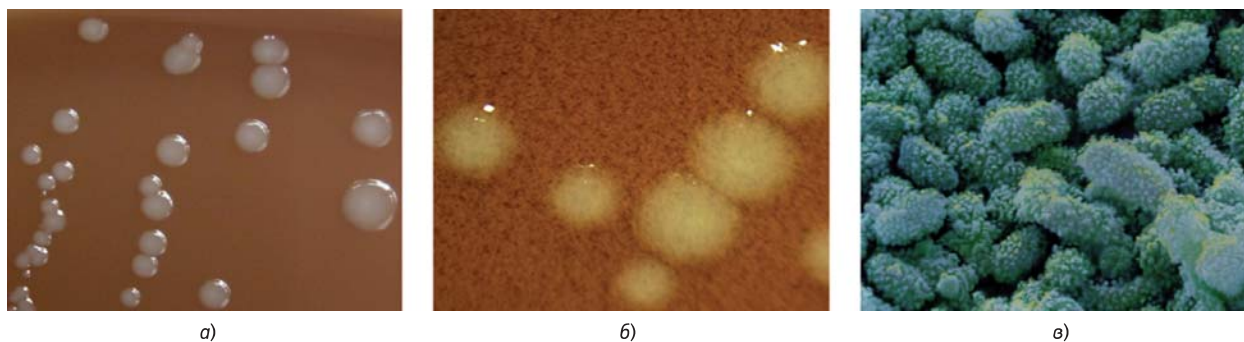


Рис. 1. *Haemophilus influenzae* типа *b* [1]: а), б) – рост на шоколадном агаре; в) изображение Hib, сделанное сканирующим электронным микроскопом ($\times 20000$).

Полисахаридная капсула является главным фактором вирулентности у многих бактерий, включая *H. influenzae*. Считается, что капсула помогает избежать защитной реакции микроорганизма на слизистых оболочках, подавляя бактерицидную и опсонизирующую активность комплемента и тем самым защищая бактерию от фагоцитоза [7]. Высокий патогенный потенциал капсулированных штаммов *H. influenzae* типа *b* сравнивали с капсулированными штаммами других серотипов [8]. Капсула Hib состоит из полирибозилрибитолфосфата (PRP), структура которого была впервые установлена в 1975 г. [9]. Есть также другие факторы, которые способствуют вирулентности Hib. Важным компонентом клеточной стенки *H. influenzae* является липополисахарид, представляющий собой эндотоксин. Липополисахарид некоторых штаммов Hib может способствовать защите микроорганизма от иммунного ответа, воздействуя на его способность выживать и размножаться в макрофагах [10]. Еще одним фактором вирулентности являются пили. Некоторые штаммы *H. influenzae* способны экспрессировать пили, которые, как известно, способствуют адгезии на клетках хозяина [11].

В довакцинальный период в 95 % случаев этиологическим фактором развития инвазивных форм гемофильной инфекции являлся возбудитель, относящийся к серотипу *b* [4]. Hib был основной причиной бактериальных менингитов и других инвазивных бактериальных болезней среди детей младше 5 лет. Примерно у одного из 200 детей младше пяти лет развивалась гемофильная типа *b* инфекция и почти в 2/3 этих случаев инфекция имела место у детей младше 18 мес. [4]. Остальная часть заболеваний приходилась на долю пяти других капсульных, а также нетипируемых бескапсульных форм возбудителя [6, 12].

Hib является облигатным патогеном, который передается от человека к человеку воздушно-капельным путем. Микроорганизм попадает в организм человека через носоглотку и колонизирует слизистую оболочку [6]. Продолжительность бессимптомной колонизации может составлять до 6 мес. В довакцинальный период возбудитель выделялся из носоглотки у 0,5–3 % здоровых детей и сравнительно редко встречался у взрослых. В тоже время нетипируемые штаммы *H. influenzae* довольно часто обнаруживаются в дыхательных путях человека. Возбудитель способен вызывать инвазивные формы инфекции. Предшествующие вирусная или микоплазменная инфекции могут служить фактором, способствующим распространению гемофильной инфекции. Микроорганизм переносится по кровеносной системе в различные части тела человека. Особенно легко инфицируются оболочки мозга. Заболеваемость Hib значительно зависит от возраста человека [4]. В 1933 г. Fothergill и Wright [13] показали, что подавляющее большинство случаев менингита, вызванного *H. influenzae*, имели место у детей младше пяти лет. Авторами также было доказано существование бактерицидной активности против *H. influenzae* в крови детей старшего возраста и взрослых, в отличие от детей младшего возраста [13].

Уровень антител, необходимый для защиты от инвазивных форм Hib-инфекции, пока точно не установлен [4]. Анализ сывороток неиммунизированных лиц в Финляндии показал, что минимальная защитная концентрация антител от Hib-менингита должна быть более 0,15 мкг/мл. Такая концентрация позволяет достичь кратковременной защиты от Hib-инфекции. Но для формирования длительной защиты необходима концентрация антител не менее 1,0 мкг/мл. Таким образом, концентрация антител, равная

1,0 мкг/мл, через 3 недели после вакцинации считается достаточной, чтобы обеспечить длительную защиту [4]. Однако отмечено, что у некоторых лиц Hib-инфекция способна развиваться даже при защитных уровнях концентрации антител [14].

Различают «инвазивные» формы Hib-инфекции, при которых возбудитель обнаруживается в жидкостях и тканях организма, стерильных в обычных условиях (кровь, спинномозговая жидкость, перитонеальная и плевральная жидкости и т.п.) и «неинвазивные» формы, к которым относится «небактериемическая» пневмония (при отсутствии возбудителя в крови), ОРЗ (ринофарингит), конъюнктивит и т.п.

К «инвазивным» формам Hib-инфекции относятся пневмония, септицемия, эпиглоттит, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит, целлюлит [15]. Наиболее тяжелой и наиболее изученной формой Hib-инфекции является гнойный бактериальный менингит (ГБМ). Выявление и диагностика иных форм Hib-инфекции вызывают определенные затруднения [16].

В довакцинальный период на долю гнойного менингита, часто сопровождавшегося бактериемией, приходилось более 50 % от общего числа инвазивных форм; эпиглоттит составлял 17 %; пневмония — 15 %; остальные формы были представлены артритом, целлюлитом в области головы и шеи, сепсисом, остеомиелитом, перикардитом [4]. Структура заболеваемости в случаях выделения подтвержденной культуры Hib показана на рисунке 2.

До введения широкой иммунизации инвазивные формы гемофильной инфекции являлись распространенной патологией у детей младше пяти лет. В США заболеваемость Hib-менингитами у детей в возрасте 6–17 мес. составляла 122 случая на 100 тыс. по сравнению с 65 случаями на 100 тыс. детей в возрасте 18–23 мес. Резкое снижение заболеваемости наблюдалось после достижения возраста 23 мес. [17]. Уровни заболеваемости в Европе в этой возрастной категории варьировали: в Испании и во Франции — 12 и 21 случаев на 100 тыс. соответственно. В Скандинавских странах уровень заболеваемости был выше: в Финляндии и Швеции — 41 и 54 случая на 100 тыс. соответственно [10]. Данные по Азиатскому региону в расчете на 100 тыс. населения разнятся: 4 случая в Таиланде, 6 случаев в Южной Корее, от 1 до 10 случаев в Китае (в зависимости от региона), 17 случаев в Саудовской Аравии, от 18 до 95 случаев на Филиппинах [17].

До начала вакцинации в России Hib-менингиты занимали второе место (17,5 %) в рейтинге гнойных менингитов, причем 95 % заболеваний приходилось на возраст 2–4 года. По расчетным данным в целом по России за один год число заболевших Hib-менингитом находилось на уровне 300 случаев, тогда как число заболевших другими генерализованными формами инфекции — на уровне 200 случаев. В России, США и других развитых странах летальность при гнойном менингите, вызванном *H. influenzae* типа *b*, составляла 3–4 %. У значительной части переболевших развивались остаточные явления (слепота, глухота, умственная отсталость и т.д.) [18].

В мировом масштабе до начала широкой вакцинации в 2000 г. число заболевших тяжелыми формами Hib-инфекции в среднем оценивалось в 8,13 млн. случаев у детей в возрасте 1–59 мес. Из них 371 тыс. случаев закончились летальным исходом [6]. К странам с самым высоким уровнем смертности от Hib-инфекции относились: Индия (72 тыс. летальных исходов в год), Нигерия (34 тыс.), Эфиопия (24 тыс.), Демократическая Республика Конго

(22 тыс.), Китай (19 тыс.), Афганистан (14 тыс.), Пакистан (13 тыс.), Бангладеш (12 тыс.), Ангола (9 тыс.), Нигер (8 тыс.) [7].

В настоящее время в мире ежегодно регистрируются по меньшей мере 3 млн. случаев инвазивной Hib-инфекции и приблизительно 386 тыс. случаев заканчиваются летальным исходом [7]. Наибольшие показатели заболеваемости и смертности, обусловленные Hib-инфекцией, имеют место в развивающихся странах. Самое тяжелое бремя ложится на детей в возрасте от 4 до 18 месяцев жизни, однако иногда болезнь может поражать младенцев младше 3 месяцев и детей старше 5 лет. На первом году жизни ребенка Hib-менингит доминирует среди всех бактериальных менингитов. Даже при условии своевременного и адекватного лечения антибиотиками, 3–20 % пациентов с Hib-менингитом погибают, а у оставшихся в живых детей часто наблюдаются серьезные неврологические осложнения (до 30–40 %) [19].

Нетипируемые штаммы *H. influenzae* являются обычной микрофлорой респираторного тракта детей и взрослых. Задokumentировано, что их носительство в носоглотке достигает 50 % у детей младше двух лет. Установлено, что нетипируемые штаммы *H. influenzae* являются причиной развития среднего отита, синусита и пневмоний. Кроме того, эти штаммы могут вызывать также и инвазивные формы заболевания, в особенности у детей младше четырех лет и у людей с иммунодефицитом [20, 21].

С повышенным риском заболеваемости Hib часто ассоциируются не только возраст, но и многие другие факторы, включая иммунодефицитные состояния, низкий социально-экономический статус, высокую плотность состава семьи. Отдельно взятое воздействие каждого из этих факторов очень трудно оценить. В мультивариантном анализе Cochi [22] было показано, что наличие переуплотненности в семье в 2,7 раза повышает вероятность заболевания Hib. Возраст, в котором происходит пик заболеваемости, зависит от географического положения страны проживания. В Западной Европе менее чем 20 % случаев заболеваний происходят до 6 мес., в то время как в развивающихся странах большинство случаев регистрируют на первом году жизни, причем от 30 до 50 % случаев имеют место к 6 мес. жизни [23, 24].

Первым специфическим средством лечения Hib-инфекции стала кроличья гипериммунная сыворотка. Затем началось широкое использование антимикробных препаратов [10]. Несмотря на открытие эффективных антимикробных агентов, в середине 1940-х гг. *H. influenzae* продолжал вызывать высокую заболеваемость и смертность. Это послужило поводом для разработки эффективных Hib-вакцин. Первое поколение Hib-вакцин содержало неконъюгированный полисахарид PRP. Полисахаридные вакцины были введены в начале 1980-х гг., но оказались слабоиммуногенными для детей младше 18 мес., т.е. в возрастной группе, в которой заболеваемость была самая высокая. Начало применения конъюгированных вакцин датируется 1985 г. Эти вакцины практически элиминировали заболеваемость в тех странах, где широко применялись [10, 25].

Полисахаридные антигены распознаются рецепторами В-клеток, но поскольку они не попадают в Т-клетки в соединении с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости, то результирующий иммунный ответ является Т-независимым. При Т-независимом иммунном ответе не происходит развития В-клеток памяти, и иммунологическая память не индуцируется. Таким образом,

чисто полисахаридные вакцины не обладают бустерным эффектом при ревакцинации [26, 27]. К тому же, полисахаридные антигены индуцируют сравнительно низкие титры сывороточных антител у детей младше двух лет. Причина этого явления у маленьких детей не очевидна, но предполагается, что оно связано с иммунологической незрелостью.

Первые клинические исследования были произведены с полисахаридной вакциной PRP. Уровень антительного ответа оказался зависимым от возраста. После одной дозы от 8 до 20 % детей младше 12 мес. имели концентрацию антител более 0,15 мкг/мл и только у 2 % детей наблюдали концентрацию более 1 мкг/мл. По сравнению с этим, 45 % детей в возрасте от 12 до 17 мес. имели концентрацию антител более 1 мкг/мл и от 50 до 70 % детей в возрасте от 18 до 23 мес. демонстрировали аналогичный иммунный ответ [14]. Более чем у 90 % детей 4–5-летнего возраста был обнаружен высокий иммунный ответ, зависящий от дозы вакцины. У детей младше 12 мес. иммунный ответ на введение от 0,2 до 50 мкг PRP оказался зависящим от дозы [10].

Первая полисахаридная Hib-вакцина на основе PRP была лицензирована в США в 1985 г. В Финляндии проводилось исследование эффективности менингококковой вакцины, в котором полисахаридная Hib-вакцина использовалась в качестве препарата сравнения. Вакцины вводили детям в возрасте от 3 мес. до пяти лет. У детей в возрасте от 18 до 71 мес., получавших полисахаридную Hib-вакцину, было доказано статистически значимое снижение заболеваемости бактериемическими формами Hib, а эффективность этой вакцины оценивалась в 90 %. Следует отметить, что у детей младше 18 мес. не было отмечено статистически значимой разницы в уровнях заболеваемости бактериемическими формами Hib между группами иммунизированных и неиммунизированных [28]. На основании этих данных полисахаридная Hib-вакцина была лицензирована в США для использования у детей старше 23 мес. и у детей от 18 до 23 мес. при наличии высокого риска заболевания [29]. Постмаркетинговый контроль в США продемонстрировал уровень эффективности вакцинации от 55 до 92 % у детей от 24 до 72 мес. [10]. Вместе с тем вакцина на основе PRP оказалась неэффективной при иммунизации детей младших возрастов, что было обусловлено Т-независимой природой иммунного ответа на полисахаридный антиген [30].

В 1930-х гг. Avery и Goebel показали, что иммуногенность олиго- или полисахаридных молекул может быть увеличена путем ковалентного связывания их с белковыми носителями [31]. Конъюгация с белковым носителем Hib-полисахарида оказалась эффективным методом создания вакцины, способной включать Т-клетки памяти в иммунный ответ [26]. Получаемые в ходе этого процесса конъюгированные антигены отличаются от Т-независимых полисахаридных антигенов двумя важными свойствами: во-первых, протеин-полисахаридные конъюгаты иммуногенны для детей младше 6 мес., во-вторых, они способны вызывать бустерный ответ [26]. Распознавание полисахаридных антигенов происходит в В-клетках, параллельно происходит захват белка-носителя и его презентация Т-клеткам совместно с молекулами комплекса гистосовместимости. Т-клетки, в свою очередь, обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител преимущественно с IgM и IgG2 на IgG1 тип, связанный с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки. Кроме того, имеет место прайминг для по-

следующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной. Конъюгированный антиген хорошо распознается иммунной системой младенца и стимулирует высокий антигенный ответ. Индукция Т-зависимого пути позволяет также выработать быстрый и эффективный иммунный ответ в случаях контакта с инфекционными агентами. Дополнительными преимуществами конъюгированных вакцин является создание «общественного» иммунитета при проведении массовой вакцинации детей раннего возраста и борьба с назофарингеальным носительством [32].

В качестве носителя-конъюгата используют белки бактериальной природы: столбнячный анатоксин (PRP-T), нетоксичный вариант дифтерийного токсина CRM₁₉₇ (PRP-CRM₁₉₇), белок внешней мембраны *Neisseria meningitidis* тип В (PRP-OMP). Первая конъюгированная Hib-вакцина Prohibit, содержащая PRP, конъюгированный с дифтерийным анатоксином (PRP-D), была лицензирована в США в декабре 1987 г. Несколько месяцев позже была лицензирована другая конъюгированная вакцина Hibiter, в которой в качестве конъюгата был использован нетоксичный вариант дифтерийного токсина CRM₁₉₇ [18].

По мнению Н. Peltola, в истории вакцинологии существует лишь несколько вакцин, которые обеспечили столь же значительное падение заболеваемости в течение короткого времени, как конъюгированные Hib-вакцины [25].

В настоящее время вакцинацию против Hib-инфекции осуществляют только конъюгированными вакцинами. Препараты, выпускаемые разными производителями, различаются по природе белка-носителя, количественному содержанию PRP, используемому адъюванту. Из-за низкой иммуногенности комплекс PRP-D в настоящее время не применяется.

Введение в организм белкового носителя до иммунизации конъюгированной вакцины называется праймирование носителем. Праймирование носителем может усиливать иммунный ответ на конъюгированные Hib-вакцины. Поскольку большинство детей имеют предварительный ранний контакт с вакцинами, содержащими анатоксины дифтерии и столбняка, было выдвинуто предположение, что использование этих анатоксинов как носителей для конъюгированных Hib-вакцин может иметь иммунологические преимущества. Опыты на животных показали, что праймирование носителем усиливает иммунный ответ на введение вакцины [33]. Некоторые клинические исследования продемонстрировали усиление антительного ответа на PRP-T у детей, ранее иммунизированных бесклеточными дифтерийно-столбнячными вакцинами. Полагают, что этот эффект может быть отчасти связан с праймированием носителем.

В ходе клинического исследования в Дании 144 ребенка в возрасте от 4 до 7 мес. разделили на 3 группы. Каждая из групп получала вакцину, содержащую дифтерийный и столбнячный анатоксины и инактивированный полиовирус до, совместно или после введения PRP-T. В праймированной группе был выявлен в три раза более высокий уровень антител, чем в непраймированной. Группа, которая получала совместную вакцинацию, не отличалась по уровню антител от непраймированной группы [34]. Клиническая значимость праймирования для конъюгированных Hib-вакцин остается до конца неясной.

По мнению ВОЗ, самым эффективным методом профилактики Hib-инфекции является вакцинация. ВОЗ рекомендует включить конъюгированные вакцины во все про-

граммы иммунизации детей. Существуют три равноценные схемы иммунизации: трехкратная вакцинация (3 + 0), двукратная вакцинация и ревакцинация (2 + 1), трехкратная вакцинация и ревакцинация (3 + 1) [6]. Для стран, в которых пик заболеваемости тяжелыми формами Hib приходится на ранний возраст, предпочтение отдается схеме, предусматривающей трехкратную иммунизацию. В некоторых случаях, например, при максимальной заболеваемости среди детей старшего возраста или если уровень заболеваемости недостаточно снижается, предпочтение следует отдавать одной из схем, предусматривающей ревакцинацию. Поскольку пик заболеваемости тяжелыми формами Hib приходится на возраст 4–18 мес., вакцинацию следует начинать как можно раньше по достижению ребенком 6-недельного возраста [6].

Изучение иммуногенности конъюгированных Hib-вакцин в Финляндии показало, что среднее геометрическое титра антител детей, первично иммунизированных между 3 и 7 месяцами жизни, падает приблизительно до 0,3 мкг/мл к 18 мес. жизни. Уровень антител существенно возрос после введения бустерной дозы и снижался до приблизительно 5 мкг/мл в течение последующих 6 мес. Тем не менее, дети между 2 и 8 годами после последней вакцинации не демонстрировали значительного снижения уровня антител, средняя концентрация антител для этой группы составляла 3,4 мкг/мл. Кроме того, дети в возрасте от 9 до 10 лет, которые получали первичную вакцинацию в сочетании с бустерной дозой, имели уровень антител в 3,6 раза выше, чем невакцинированные дети [35].

Важность непрерывной кампании вакцинации против Hib инфекции была подтверждена во время дефицита Hib-вакцины в США между ноябрем 2007 г. и мартом 2008 г. вслед за отзывом с рынка вакцины одного из производителей. В течение этого времени наблюдались вспышки заболеваемости Hib в Миннесоте и Пенсильвании. По данным департамента здравоохранения Миннесоты, это была самая крупная вспышка после 1992 г. Центр по контролю заболеваемости в США (CDC) подчеркивает, что все дети должны получать полный курс иммунизации против Hib-инфекции [10].

Анализ изменений календарей профилактических прививок развитых стран за последние годы показал, что основной мировой тенденцией является внедрение в педиатрическую практику комбинированных вакцин [16].

Осуществление массовой иммунизации комбинированными Hib-вакцинами привело к резкому снижению заболеваемости инвазивными формами инфекции, вызванной этим серотипом возбудителя. Так, в Великобритании показатель заболеваемости инвазивными формами на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет снизился с 34 до 0,65 случая [36], в Австралии – до 0,09 случая. В Канаде заболеваемость снизилась на 95 % [37]; а в США — на 99 % (до показателя менее 2 случаев на 100 тыс. человек) [38], при этом в 2012 г. из 3418 заболевших всех возрастов только у 30 детей младше 5 лет этиологическим фактором заболевания явилась гемофильная палочка типа *b* [39].

К 2008 г. количество стран, включивших вакцинацию против Hib-инфекции в национальный календарь прививок, достигло 136, при этом количество летальных исходов заболевания в мире у детей младше пяти лет сократилось до 203 тыс. [6]. С марта 2013 г. Hib-вакцину применяли уже в 189 странах. В среднем полный трехкратный курс вакцинации охватывал 52 % от общего числа детей, подлежащих прививкам. По региону ВОЗ доля привитых распределялась следующим образом: Американский —

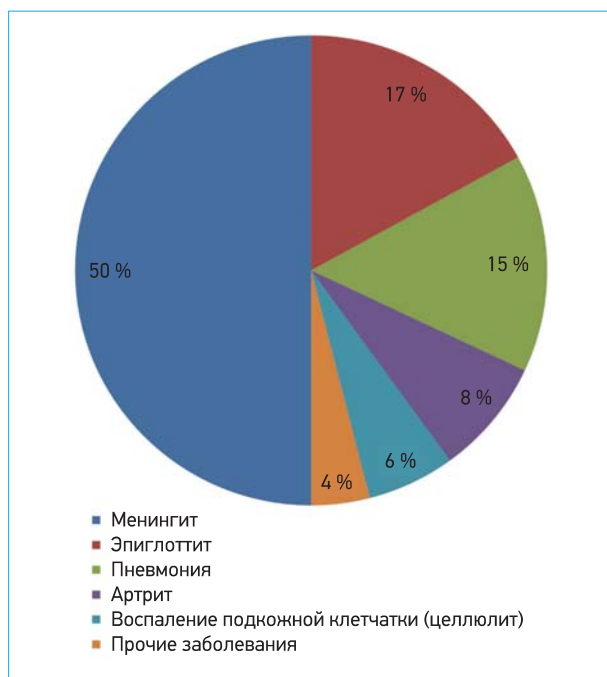


Рис. 2. Структура заболеваемости Нib-инфекцией в довакцинальный период (до 2000 г.) [4].

90 %; Европейский — 83 %; Африканский — 72 %; Средиземноморский — 60 %; Юго-Восточная Азия — 27 %; Тихоокеанский — 18 %. Вакцинация против Нib-инфекции не предусмотрена в Китае, республике Корея, КНДР, Индонезии и ограниченно проводится в Индии, что приводит к низкому проценту привитых в Азиатском регионе [40].

Несмотря на достигнутые успехи, проблема профилактики гемофильной типа *b* инфекции не теряет своей актуальности прежде всего в связи с тем, что в мире продолжает ежегодно регистрироваться до 199 тыс. ее летальных исходов, что ставит гемофильную типа *b* инфекцию по показателю летальности на 3-е место после пневмококковой и ротавирусной инфекций [18].

Недоношенных детей, находящихся в стабильном клиническом состоянии, рекомендуют вакцинировать в соответствии с хронологическим возрастом по стандартной схеме [12]. При рождении ребенка на сроке беременности менее 28 недель или при весе менее 1500 г рекомендовано использовать схему 2, 4, 6, 12 мес. [41]. Данные по иммуногенности конъюгированных Нib-вакцин у недоношенных детей противоречивы. Было показано, что у недоношенных детей, иммунизированных двумя дозами PRP-OMT в возрасте 2 и 4 мес., в 50 % случаев наблюдали уровень антител больше чем 1 мкг/мл, тогда как у доношенных детей этот уровень достигался в более чем 90 % случаев [42]. Соответственно, другое исследование показало, что значительно меньший процент недоношенных детей имеет концентрацию антител более чем 1 мкг/мл по сравнению с обычными детьми (53 % против 92 %) после иммунизации тремя дозами PRP-T [43]. Сходные данные были получены еще в одном исследовании при введении детям с гестационным возрастом 30 недель в 2 и 4 мес. двух доз вакцины PRP-T. При этом лишь у половины таких детей появились защитные уровни антител, тогда как у более зрелых недоношенных ответ был намного сильнее, практически такой же, как и у доношенных. После введе-

ния бустерной дозы в 12 мес. степень защиты сравнялась во всех группах [44]. В исследовании, направленном на изучение персистенции антительного ответа, Heath и др. [43] показали, что через 5–6 лет после 3-кратной иммунизации PRP-T среднее геометрическое титра антител недоношенных детей было достоверно ниже, чем доношенных. Оптимальная схема вакцинации для недоношенных детей не установлена. Большинство экспертов продолжают рекомендовать вакцинацию недоношенных детей конъюгированной Нib-вакциной в соответствии с их хронологическим возрастом для того, чтобы обеспечить защиту против Нib в первые 2 года жизни [10].

В России прививки против гемофильной инфекции типа *b* включены в Национальный календарь профилактических прививок с 2011 г. Иммунизации подлежат дети из группы риска: с иммунодефицитными состояниями, анатомическими дефектами, способствующими развитию инвазивных форм инфекции, онкогематологическими заболеваниями, длительно получающие иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями, находящиеся в домах ребенка. Прививки проводят по схеме: 3–4, 5–6 мес. с ревакцинацией в 18 мес. [45]. Более подробно схема вакцинации изложена в Методических рекомендациях МР 3.3.1.0001–10: «Инфекции, вызываемые *H. influenzae* типа *b*. Эпидемиология и вакцинопрофилактика» [16] и в инструкциях по медицинскому применению вакцин. При первичной вакцинации в возрасте старше 12 мес. препарат вводят однократно. Плановые прививки детям старше 5 лет не предусмотрены [45].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению три конъюгированные моно-Нib-вакцины: Хиберикс® производства «ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз» (Бельгия), АКТ-ХИБ производства «Санofi Пастер» (Франция) и вакцина гемофильная типа *b* конъюгированная, производства ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора (Россия). В качестве белка-носителя во всех трех вакцинах используется столбнячный анатоксин.

PRP входит в состав зарубежных конъюгированных комбинированных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации: Пентаксим, («Санofi Пастер», Франция) и Инфанрикс® Гекса, («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия).

За последние 20 лет конъюгированные Нib-вакцины были введены миллионам детей. Сообщения о серьезных побочных эффектах немногочисленны. Отмечались отдельные упоминания о миелите, тромбоцитопении, анафилаксии, синдроме Гийена-Барре, которые связывались с назначением Нib-вакцины. Тем не менее, не было найдено адекватного доказательства подтверждения или отрицания причинной взаимосвязи вакцинации и этих заболеваний [46].

Моно- и комбинированные вакцины, содержащие Нib-компонент, обладают низкой реактогенностью. Специалистами ВОЗ, совместно с Глобальным консультативным комитетом по безопасности вакцин, опубликованы обобщенные материалы по побочному действию Нib-вакцин. Местные реакции являются обычными проявлениями на введение конъюгированной моновакцины. В течение 24 часов после вакцинации 20–25 % привитых могут испытывать чувствительность и боль в месте инъекции. Эти ре-

акции, как правило, имеют продолжительность не более 3 дней и не требуют медицинского вмешательства. У 2 % привитых вакцинация сопровождается повышением температуры [46]. В контролируемых исследованиях с участием более чем 4 тыс. младенцев не было найдено различий в типе и частоте тяжелых побочных явлений в группах детей, получивших Hib-вакцину и плацебо [46]. Частота анафилактических реакций после вакцинации находится на уровне «фоновых» показателей: 0,65–3 случая на 1 млн доз [47]. Крайне низкая реактогенность вакцины подтверждена данными мета-анализа результатов вакцинации в Канаде (257 тыс. детей), а также наблюдениями отечественных специалистов [18].

Включение Hib-компонента в состав комбинированных вакцин не привело к повышению реактогенности препарата и не сопровождалось появлением непредвиденных реакций [48].

В документах ВОЗ, отечественных и зарубежных руководствах приведены общие постоянные противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам вакцины, включая реакцию на белок-конъюгат, развитие аллергических реакций или поствакцинальные осложнения на предшествующее введение вакцины [16]. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами российского национального календаря прививок в число общих противопоказаний включают сильные общие и местные реакции на предшествующее введение данной вакцины (температура 40 °С, отек и гиперемия свыше 8 см в диаметре) или поствакцинальные осложнения [49].

В возрасте старше пяти лет прививки против гемофильной типа *b* инфекции показаны исключительно лицам с повышенным риском заболевания инвазивными формами. К ним относятся субъекты с функциональной и анатомической асплинией и серповидноклеточной анемией, ВИЧ-инфицированные; с дефицитом иммуноглобулинов, включая иммуноглобулин субкласса G2, дефицитом ранних компонентов комплемента, злокачественными заболеваниями крови, получающие химио- или радиационную терапию; перенесшие операции кохлеарной имплантации, трансплантацию солидных органов; реципиенты гематопоэтических стволовых клеток [18].

Инструкции по применению Hib-вакцин, зарегистрированных в России, не предусматривают проведения прививок детям старше пяти лет, подросткам и взрослым.

Эпидемиологический надзор за Hib-инфекцией – комплексное слежение за эпидемическим процессом на определенной территории и в конкретный период времени в целях организации профилактических, противоэпидемических и лечебных мероприятий. Эта работа осуществляется при совместном участии эпидемиологов, клиницистов, врачей-бактериологов, медицинских статистиков и организаторов здравоохранения [16].

Выводы

1. Заболеваемость инвазивными формами Hib-инфекции детей до 5-летнего возраста продолжает оставаться актуальной проблемой.

2. Вакцинопрофилактика является самым эффективным методом предотвращения заболеваемости Hib.

3. Полисахаридные вакцины малоэффективны у детей младше 24 месяцев.

4. Конъюгированные белково-полисахаридные вакцины не только эффективны со второго месяца жизни ребенка, но и стимулируют формирование иммунологической памяти.

5. В условиях широкой иммунизации конъюгированные вакцины против Hib-инфекции позволяют сократить заболеваемость до нескольких случаев в год.

6. Самой рациональной формой вакцинации против Hib-инфекции является включение Hib-компонента в состав комбинированных вакцин.

Литература

1. *Haemophilus influenzae* bacteria. NIBSC/SCIENCE PHOTO LIBRARY. Available from: <http://www.sciencephoto.com/media/11458/view>.
2. Богданович ТМ, Стецюк ОУ, Кречикова ОИ, Боронина ЛГ, Катосова ЛК, Фаустова МЕ. Строчунский ЛС, ред. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2000; 2(2): 93–109.
3. Pfeiffer R. Die Aetiologie der Influenza. Z Hyg Infect. 1893; 13: 357–86.
4. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: The Pink Book: Course Textbook*. 12th ed. Second Printing (May 2012). Available from: <https://goo.gl/e6EOQy>.
5. Tognotti E. Scientific triumphalism and learning from facts: bacteriology and the «Spanish flu» challenge of 1918. Soc Hist Med. 2003; 16(1): 97–110.
6. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper. WHO. Weekly epidemiological record 2013; 88(39): 413–28.
7. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2009; 374(9693): 903–11.
8. Moxon ER, Kroll JS. The role of bacterial polysaccharide capsules as virulence factors. Curr Top Microbiol Immunol. 1990; 150: 65–85.
9. Crisel RM, Baker RS, Dorman DE. Capsular polymer of *Haemophilus influenzae*, type b. I: Structural characterization of the capsular polymer of strain Eagan. J Biol Chem. 1975; 250(13): 4926–30.
10. Chandran A, Watt JP, Santosham M. *Haemophilus influenzae* vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, PA, Saunders-Elsevier; 2013. P. 560–621.
11. Mu XQ, Egelman EH, Bullitt E. Structure and function of Hib pili from *Haemophilus influenzae* type b. J Bacteriol. 2002; 184(17): 4868–74.
12. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, Messonnier N. Prevention and control of *haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2014; 63 (RR-01): 1–14.
13. Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. J Immunol. 1933; 24: 273–84.
14. Käyhty H, Peltola H, Karanko V, Mäkelä PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis. 1983; 147(6): 1100.
15. Notifiable diseases and mortality tables. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2015; 64(01): ND-1–ND-19. Available from: <https://goo.gl/YTRIV9>.
16. МР 3.3.1.0001–10 Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b. Методические рекомендации. 2010.
17. Chandrasekar PH, Cavaliere R, Rust RS, S Swaminathan. *Haemophilus meningitis*. Available from: <https://goo.gl/NGBAEI>.
18. Озерецковский НА, Немировская ТИ. Вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* в Российской Федерации и за рубежом. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2016; 15(1): 61–6.
19. Учайкин ВФ, Шамшева ОВ, Михайлова ЕВ, Шведова НМ. Национальный календарь профилактических прививок России: проблемы и пути их решения, результаты реализации в Са-

- ратовской области (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9(2): 192–6.
20. O'Neill JM, St Geme JW 3rd, Cutter D, Adderson EE, Anyanwu J, Jacobs RF, Schutze GE. Invasive disease due to nontypeable *Haemophilus influenzae* among children in Arkansas. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(7): 3064–9.
 21. Faden H, Duffy L, Williams A, Krystofik DA, Wolf J. Epidemiology of nasopharyngeal colonization with nontypeable *Haemophilus influenzae* in the first 2 years of life. *J Infect Dis*. 1995; 172(1): 132–5.
 22. Cochi SL, Fleming DW, Hightower AW, Limpakarnjanarat K, Facklam RR, Smith JD, et al. Primary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: a population-based assessment of risk factors. *J Pediatr*. 1986; 108(6): 887–96.
 23. Saha SK, Baqui AH, Darmstadt GL, Ruhulamin M, Hanif M, El Arifeen S, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b diseases in Bangladesh, with increased resistance to antibiotics. *J Pediatr*. 2005; 146(2): 227–33.
 24. Adegbola RA, Mulholland EK, Secka O, Jaffar S, Greenwood BM. Vaccination with a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of *H. influenzae* type b among Gambian children. *J Infect Dis*. 1998; 177(6): 1758–61.
 25. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13(2): 302–17.
 26. Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Immunology* 2004; 113(2): 163–74.
 27. Käyhty H, Karanko V, Peltola H, Mäkelä PH. Serum antibodies after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide and responses to reimmunization: no evidence of immunologic tolerance or memory. *Pediatrics* 1984; 74(5): 857–65.
 28. Peltola H, Käyhty H, Sivonen A, Mäkelä H. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics* 1977; 60(5): 730–7.
 29. Centers for Disease Control (CDC). Polysaccharide vaccine for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985; 34(15): 201–5.
 30. Dajani AS, Asmar BI, Thirumoorthi MC. Systemic *Haemophilus influenzae* disease: an overview. *J Pediatr*. 1979; 94(3): 355–64.
 31. Avery OT, Goebel WF. Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins. V. The immunological specificity of an antigen prepared by combining the capsular polysaccharide of type III *Pneumococcus* with foreign protein. *J Exp Med*. 1931; 54(3): 437–47.
 32. Абрамцева МВ, Тарасов АП, Немировская ТИ. Менингококковая инфекция. Конъюгированные полисахаридные менингококковые вакцины и вакцины нового поколения. Сообщение 3. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16(1): 3–13.
 33. Granoff DM, Rathore MH, Holmes SJ, Granoff PD, Lucas AH. Effect of immunity to the carrier protein on antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Vaccine* 1993; 11(Suppl 1): S46–S51.
 34. Barington T, Gyhrs A, Kristensen K. Opposite effects of actively and passively acquired immunity to the carrier on responses of human infants to a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Infect Immun*. 1994; 62(1): 9–14.
 35. Mäkelä PH, Käyhty H, Leino T, Auranen K, Peltola H, Ekström N, Eskola J. Long-term persistence of immunity after immunisation with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Vaccine* 2003; 22(2): 287–92.
 36. *Haemophilus influenzae* type b (Hib): the green book. Chapter 16. Immunization against infectious disease. 2013. Available from: <https://goo.gl/vYT2f3>.
 37. Canadian immunization guide: Part 4 – Active vaccines. *Haemophilus influenzae* type b vaccine. 2014. Available from: <https://goo.gl/aggro1Z>.
 38. *Haemophilus influenzae* infections. Red Book. 29 ed.; Am Acad Pediatr. 2012. P. 345–52. Available from: <https://goo.gl/sAmyoC>.
 39. Adams DA, Jajosky RA, Ajani U, Kriseman J, Sharp P, Onwen DH, et al. Summary of notifiable diseases – United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 61(53): 1–121.
 40. Harris JB, Gacic-Dobo M, Eggers R, Brown DW, Sodha SV. Global routine vaccination coverage, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(46): 1055–8.
 41. Groups with special vaccination requirements. The Australian immunization Handbook 10th, 2015. Available from: [http://www.immunise.health.gov.au/7A5C97D9-EFF7-46D7-A8B8-AB0E73A4852E/FinalDownload/DownloadId-E531F400104334DF0A8EAE21ECC539EA/7A5C97D9-EFF7-46D7-A8B8-AB0E73A4852E/internet/immunise/publishing.nsf/content/7B28E87511E08905CA257D4D001DB1F8/\\$File/Aus-Imm-Handbook.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/7A5C97D9-EFF7-46D7-A8B8-AB0E73A4852E/FinalDownload/DownloadId-E531F400104334DF0A8EAE21ECC539EA/7A5C97D9-EFF7-46D7-A8B8-AB0E73A4852E/internet/immunise/publishing.nsf/content/7B28E87511E08905CA257D4D001DB1F8/$File/Aus-Imm-Handbook.pdf).
 42. Washburn LK, O'Shea TM, Gillis DC, Block SM, Abramson JS. Response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in chronically ill premature infants. *J Pediatr*. 1993; 123(5): 791–4.
 43. Heath PT, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MP, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child*. 2003; 88(3): 206–10.
 44. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15(6): 525–9.
 45. Национальный календарь профилактических прививок. Available from: <https://goo.gl/CtAqe5>.
 46. WHO information sheet observed rate of vaccine *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine. April 2012. Available from: <https://goo.gl/ezGiwx>.
 47. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112(4): 815–20.
 48. Moro PL, Jankosky C, Menschik D, Lewis P, Duffy J, Stewart B, Shimabukuro TT. Adverse events follow *Haemophilus influenzae* type b vaccines in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990–2013. *J Pediatr*. 2015; 166(4) 992–7.
 49. МУ 3.3.1.1095–02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания. 2002.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Абрамцева Марина Витальевна. Ведущий эксперт лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Тарасов Андрей Павлович. Эксперт 1-й категории лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Немировская Татьяна Ивановна. Начальник лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Ковтун Валентина Петровна. Ведущий эксперт лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Волков Виктор Аркадьевич. Эксперт 2-й категории лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Мовсесянц Арташес Авакович. Начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки: Абрамцева Марина Витальевна; Abramtceva@expmed.ru

Haemophilus influenzae type b. Incidence rate and preventive vaccination

M. V. Abramtseva, A. P. Tarasov, T. I. Nemirovskaya, V. P. Kovtun,
V. A. Volkov, A. A. Movsesyants

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

The article summarizes the existing knowledge on the infection caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib-infection). It examines clinical immunology aspects of vaccination against Hib-infection. The authors cite data on the incidence of invasive Hib-infections in the Russian Federation and other countries. Special attention is given to preventive vaccination against Hib-infection. The article describes properties of polysaccharide and conjugate vaccines against Hib-infection and examines different immunization schedules, therapeutic indications and contraindications, potential adverse reactions, and the vaccination procedure.

Key words: haemophilus influenzae type b (Hib-infection); capsular polysaccharides; preventive vaccination; immunization schedule; polyribosylitolphosphate (PRP); polysaccharide vaccines; conjugate vaccines; combination vaccines.

For citation: Abramtseva MV, Tarasov AP, Nemirovskaya TI, Kovtun VP, Volkov VA, Movsesyants AA. *Haemophilus influenzae* type b. Incidence rate and preventive vaccination. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(2): 78–86.

References

1. *Haemophilus influenzae* bacteria. NIBSC/SCIENCE PHOTO LIBRARY. Available from: <http://www.sciencephoto.com/media/11458/view>.
2. Bogdanovich TM, Stecjuk OU, Krechikova OI, Boronina LG, Katosova LK, Faustova ME. Strachunskij LS, ed. Isolation, identification and antimicrobial susceptibility testing of *Haemophilus influenzae*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 2(2): 93–109 (in Russian).
3. Pfeiffer R. Die Aetiologie der Influenza. *Z Hyg Infect.* 1893; 13: 357–86.
4. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: The Pink Book: Course Textbook*. 12th ed. Second Printing (May 2012). Available from: <https://goo.gl/e6EOQy>.
5. Tognotti E. Scientific triumphalism and learning from facts: bacteriology and the «Spanish flu» challenge of 1918. *Soc Hist Med.* 2003; 16(1): 97–110.
6. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper. WHO. *Weekly epidemiological record* 2013; 88 (39): 413–28.
7. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374(9693): 903–11.
8. Moxon ER, Kroll JS. The role of bacterial polysaccharide capsules as virulence factors. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1990; 150: 65–85.
9. Crisel RM, Baker RS, Dorman DE. Capsular polymer of *Haemophilus influenzae*, type b. I: Structural characterization of the capsular polymer of strain Eagan. *J Biol Chem.* 1975; 250(13): 4926–30.
10. Chandran A, Watt JP, Santosham M. *Haemophilus influenzae* vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, PA, Saunders-Elsevier; 2013. P. 560–621.
11. Mu XQ, Egelman EH, Bullitt E. Structure and function of Hib pili from *Haemophilus influenzae* type b. *J Bacteriol.* 2002; 184(17): 4868–74.
12. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, Messonnier N. Prevention and control of *haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2014; 63 (RR-01): 1–14.
13. Fothergill LD, Wright J. Influenza meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. *J Immunol.* 1933; 24: 273–84.
14. Käyhty H, Peltola H, Karanko V, Mäkelä PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis.* 1983; 147(6): 1100.
15. Notifiable diseases and mortality tables. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2015; 64(01): ND-1-ND-19. Available from: <https://goo.gl/YTRIV9>.
16. MR 3.3.1.0001–10 *Epidemiology and vaccine prevention of infections caused Haemophilus influenzae* type b. *Methodical recommendations.* 2010 (in Russian).
17. Chandrasekar PH, Cavaliere R, Rust RS, S Swaminathan. *Haemophilus meningitis.* Available from: <https://goo.gl/NGBAEI>.
18. Ozeretskovsky NA, Nemirovskaya TI. Vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in the Russian Federation and Abroad. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2016; 15(1): 61–6 (in Russian).
19. Uchaikin VF, Shamsheva OV, Mikhailova EM, Shvedova NM. National calendar of preventive vaccination: problems, solutions and results in Saratov region. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2013; 9(2): 192–6 (in Russian).
20. O'Neill JM, St Geme JW 3rd, Cutter D, Adderson EE, Anyanwu J, Jacobs RF, Schutze GE. Invasive disease due to nontypeable *Haemophilus influenzae* among children in Arkansas. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(7): 3064–9.
21. Faden H, Duffy L, Williams A, Krystofik DA, Wolf J. Epidemiology of nasopharyngeal colonization with nontypeable *Haemophilus influenzae* in the first 2 years of life. *J Infect Dis.* 1995; 172(1): 132–5.
22. Cochi SL, Fleming DW, Hightower AW, Limpakarnjanarat K, Facklam RR, Smith JD, et al. Primary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: a population-based assessment of risk factors. *J Pediatr.* 1986; 108(6): 887–96.
23. Saha SK, Baqui AH, Darmstadt GL, Ruhulamin M, Hanif M, El Arifien S, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b diseases in Bangladesh, with increased resistance to antibiotics. *J Pediatr.* 2005; 146(2): 227–33.
24. Adegbola RA, Mulholland EK, Secka O, Jaffar S, Greenwood BM. Vaccination with a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of *H. influenzae* type b among Gambian children. *J Infect Dis.* 1998; 177(6): 1758–61.
25. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13(2): 302–17.
26. Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Immunology* 2004; 113(2): 163–74.
27. Käyhty H, Karanko V, Peltola H, Mäkelä PH. Serum antibodies after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide and responses to reimmunization: no evidence of immunologic tolerance or memory. *Pediatrics* 1984; 74(5): 857–65.
28. Peltola H, Käyhty H, Sivonen A, Mäkelä H. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics* 1977; 60(5): 730–7.
29. Centers for Disease Control (CDC). Polysaccharide vaccine for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1985; 34(15): 201–5.

30. Dajani AS, Asmar BI, Thirumoorthi MC. Systemic Haemophilus influenzae disease: an overview. *J. Pediatr.* 1979; 94(3): 355–64.
31. Avery OT, Goebel WF. Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins : V. The immunological specificity of an antigen prepared by combining the capsular polysaccharide of type III Pneumococcus with foreign protein. *J Exp Med.* 1931; 54(3): 437–47.
32. Abramtseva MV, Tarasov AP, Nemirovskaya TI. Meningococcal disease. Meningococcal conjugate polysaccharide vaccines and new generation vaccines. Report 3. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2016; 16(1): 3–13 (in Russian).
33. Granoff DM, Rathore MH, Holmes SJ, Granoff PD, Lucas AH. Effect of immunity to the carrier protein on antibody responses to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Vaccine* 1993; 11(Suppl 1): S46–S51.
34. Barington T, Gyhrs A, Kristensen K. Opposite effects of actively and passively acquired immunity to the carrier on responses of human infants to a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Infect Immun.* 1994; 62(1): 9–14.
35. Mäkelä PH, Käyhty H, Leino T, Auranen K, Peltola H, Ekström N, Eskola J. Long-term persistence of immunity after immunisation with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Vaccine* 2003; 22(2): 287–92.
36. Haemophilus influenzae type b (Hib): the green book. Chapter 16. Immunization against infectious disease. 2013. Available from: <https://goo.gl/vYT2f3>.
37. Canadian immunization guide: Part 4 – Active vaccines. Haemophilus influenzae type b vaccine. 2014. Available from: <https://goo.gl/qqro1Z>.
38. Haemophilus influenzae infections. Red Book. 29 ed.; Am Acad Pediatr. 2012. P. 345–52. Available from: <https://goo.gl/sAmyoC>.
39. Adams DA, Jajosky RA, Ajani U, Kriseman J, Sharp P, Onwen DH, et al. Summary of notifiable diseases – United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 61(53): 1–121.
40. Harris JB, Gacic-Dobo M, Eggers R, Brown DW, Sodha SV. Global routine vaccination coverage, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(46): 1055–8.
41. Groups with special vaccination requirements. The Australian immunisation Handbook 10th, 2015. Available from: [http://www.immunise.health.gov.au/7A5C97D9-EFF7-46D7-A8B8-AB0E73A4852E/FinalDownload/DownloadId-E531F400104334DF0A8EAE21ECC539EA7A5C97D9-EFF7-46D7-A8B8-AB0E73A4852E/internet/immunise/publishing.nsf/content/7B28E87511E08905CA257D4D001DB1F8/\\$File/Aus-Imm-Handbook.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/7A5C97D9-EFF7-46D7-A8B8-AB0E73A4852E/FinalDownload/DownloadId-E531F400104334DF0A8EAE21ECC539EA7A5C97D9-EFF7-46D7-A8B8-AB0E73A4852E/internet/immunise/publishing.nsf/content/7B28E87511E08905CA257D4D001DB1F8/$File/Aus-Imm-Handbook.pdf).
42. Washburn LK, O'Shea TM, Gillis DC, Block SM, Abramson JS. Response to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in chronically ill premature infants. *J Pediatr.* 1993; 123(5): 791–4.
43. Heath PT, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MP, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child.* 2003; 88(3): 206–10.
44. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15(6): 525–9.
45. National Calendar of Prophylactic Immunization. Available from: <https://goo.gl/CtAqe5> (in Russian).
46. WHO information sheet observed rate of vaccine Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine. April 2012. Available from: <https://goo.gl/ezGiwX>.
47. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112(4): 815–20.
48. Moro PL, Jankosky C, Menschik D, Lewis P, Duffy J, Stewart B, Shimabukuro TT. Adverse events follow Haemophilus influenzae type b vaccines in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990–2013. *J Pediatr.* 2015; 166(4) 992–7.
49. MU 3.3.1.1095–02. Medical contraindications to prophylactic immunization using vaccines of the national immunization schedule. Methodology guidelines. 2002 (in Russian).

Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Abramtseva MV. Leading expert of the Laboratory of Bacterial Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality.

Tarasov AP. 1st professional category expert of the Laboratory of Bacterial Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Nemirovskaya TI. Head of the Laboratory of Bacterial Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Medical Sciences.

Kovtun VP. Leading expert of the Laboratory of Bacterial Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Medical Sciences.

Volkov VA. 2nd professional category expert of the Laboratory of Bacterial Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality.

Movsesyants AA. Head of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Doctor of Medical Sciences, professor.

Contact e-mail: Abramtseva Marina Vitalyevna; Abramtseva@expmed.ru