22. Gendon Ju.Z. Problems of prevention of influenza at pregnant women and newborn children. Virology questions. 2009; 4: 4 – 9 (in Russian).
23. Committee on Influenza Diseases Control. Prevention and control of influenza immunization of children. Pediatrics. 2004; 113: 1441 – 1447.
24. Walter E.B., Neuzil K.M., Zhu Y. Fairchok M.P., Gagliano M.E., Monto A.S. et al. Influenza vaccine immunogenicity in 6- to 23-monthold children: are identical antigens necessary for priming? Pediatrics. 2006; 118 (3): 570 – 578.
25. St hr K. Resolution of the 56-th World Health Assembly. Prevention and control of influenza pandemic and annual epidemic. ESWI-Influenza. 2003; 17: 6.
26. The order of Ministry of health of Russia No. 125 n dated March 21, 2014 «On approval of national preventive vaccination preventive vaccination calendar epidemic indications» (in Russian)/
27. Romanenko V.V., Ankudinova A.V., Averjanov O.Yu. Chebykina T.V., Spesivtseva L.Yu. The results of a clinical study of the safety profile and effectiveness of influenza trivalent inactivated polymer-subunit vaccine «Grippol plus» for children aged 6 to 35 months. Epidemiology and infectious diseases. Current issues. 2012; 5: 75 – 78 (in Russian).

Вакцинация против гемофильной инфекции типа b в Российской Федерации и за рубежом

Н.А. Озеретковский (ozeretskovskiy@expmed.ru), Т.И. Немировская

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Минздрава России, Москва

Резюме

Вакцинация против гемофильной инфекции типа b (ХИБ-инфекция), является основным методом защиты от этого заболевания. Эффективность иммунизации подтверждается значительным снижением смертности от гемофильной инфекции. В статье обсуждаются состав современных моно- и комбинированных конъюгированных вакцин, лицензированных в России, США, Великобритании, Канаде и Австралии, а также вопросы тактики и схем иммунизации. Особое внимание уделено вопросам вакцинации лиц с нарушениями иммунной системы, обладающих высокой восприимчивостью к гемофильной инфекции.

Ключевые слова: ХИБ-инфекция, ХИБ-вакцины, конъюгированные вакцины, схема иммунизации, национальный календарь профилактических прививок

Vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in the Russian Federation and Abroad

N.A. Ozeretskovsky (ozeretskovskiy@expmed.ru), T.I. Nemirovskaya

Federal State Budgete Institute «Scientific Centre for Expertise of Medical Products» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Abstract

Vaccination against *Haemophilus influenzae* type b infection is the principal method of its prophylaxis. This position is supported the results of extensive immunization which leading to significant morbidity decrease. The article discusses compositions of modern conjugated mono and associated vaccines, which has been licenced in Russia, USA, Great Britain, Canada and Australia, tactics and schedules of immunization. The special attention gives to immunocompromised person s vaccination, who possess the high sensibility to the infection.

Key words: Hib-infection, Hib vaccines, conjugate vaccines, immunization scheme, the National Immunization Schedules

Возбудителем гемофильной инфекции является грамотрицательная, факультативно аэробная палочка *Haemophilus influenzae*. Исходя из химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы выделяют 6 серотипов *H. influenzae* (a, b, c, d, e, f), известны также и бескапсульные формы. Этиологическим фактором развития инвазивных форм инфекции в 95% случаев является возбудитель, относящийся к серотипу b (ХИБ). Остальная часть заболеваний приходится на долю пяти других капсульных, а также нетипируемых бескапсульных форм возбудителя [1, 2]. В довакцинальный период инвазивные формы гемофильной инфекции были широко распространенной патологией у детей младше 5 лет. Их частота составляла: во Франции – 25, Великобритании – 34, Швеции – 41, Герма-

нии – 46, Финляндии – 5 случаев на 10 тыс. детей этой возрастной группы [3, 4]. Наиболее тяжелая форма заболевания – гнойный менингит, часто сопровождающийся бактериемией. Его удельный вес составлял до 60% от общего числа инвазивных форм, 10 – 15% приходится на эпиглоттит, 6 – 10% на сепсис, остальные формы представлены целлюлитом в области головы и шеи, пневмонией, гнойным артритом, остеомиелитом, перикардитом. В России ХИБ-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 ХИБ-менингитом находилось на уровне 300 случаев; 200 случаев приходилось на другие генерализованные формы

инфекции [5]. В России, США и других развитых странах летальность при гнойном менингите, вызванном *H. influenzae* типа b, составляла 3 – 4%. У значительной части переболевших развиваются остаточные явления (слепота, глухота, умственная отсталость) [3, 6]. В странах Африки частота менингита у детей в возрасте до 1 года достигала 158 (Мали) и 200 (Нигер) случаев на 10 тыс. с летальностью до 40%. Даже в США в допрививочный период заболеваемость ХИБ-менингитами у детей в возрасте 6 – 17 месяцев составляла 122, а в возрасте 18 – 23 месяцев – 65 случаев на 100 тыс. контингента [7].

В 2000 году до начала широкого внедрения вакцины против гемофильной инфекции типа b (ХИБ-вакцины), в странах с ограниченными ресурсами ХИБ-инфекция явилась причиной развития в среднем 8,13 (от 7,33 до 13,2) млн случаев тяжелых заболеваний у детей в возрасте 1 – 59 месяцев и 371 тыс. (от 247 до 357 тыс.) случаев летальных исходов [1].

Фактором вирулентности ХИБ является полисахарид капсулы – полирибозилрибитолфосфат (PRP), антитела к которому определяют развитие невосприимчивости к генерализованным формам инфекции. Протективным считается уровень антител равный 1 мкг/мл, определяемый через 3 недели после прививки [8].

Первая полисахаридная ХИБ-вакцина на основе PRP была лицензирована в США в 1985 году. В полевых испытаниях, проведенных в США и Финляндии, была установлена ее эффективность (в пределах 69 – 88%) для детей в возрасте старше 18 месяцев. Вместе с тем, вакцина на основе PRP оказалась неэффективной при иммунизации детей младших возрастов, что было обусловлено Т-лимфоцитнезависимой природой иммунного ответа на полисахаридный антиген. С этим же было связано отсутствие ревакцинирующего эффекта на повторное введение препарата. Конъюгация PRP-полисахарида с белковым носителем, содержащим Т-лимфоцитные эпитопы, приводила к Т-лимфоцитзависимому иммунному ответу, обеспечивающему не только более раннее и эффективное антителообразование, но и формирование иммунологической памяти [6]. Первая конъюгированная ХИБ-вакцина Prohibit, содержащая PRP, конъюгированный с дифтерийным анатоксином (PRP-D), была лицензирована в США в декабре 1987 года. Несколькими месяцами позже была лицензирована другая конъюгированная вакцина Hibtiter, в которой в качестве конъюгата был использован нетоксичный вариант дифтерийного токсина CRM₁₉₇.

В настоящее время вакцинацию против ХИБ-инфекции осуществляют исключительно конъюгированными вакцинами. Препараты, выпускаемые разными фирмами, различаются по природе белка-носителя, количественному содержанию PRR, используемому адъюванту. 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 B (PRP-OMT). Из-за низкой иммуногенности комплекс PRR-D не находит практического применения. Содержание PRR в прививочной дозе и природа белка-носителя в моно и ассоциированных ХИБ-вакцинах, зарегистрированных в России, Великобритании, США, Канаде и Австралии, приведены в таблице.

ВОЗ считает, что вакцинация против ХИБ-инфекции является единственным эффективным методом ее профилактики и рекомендует включить конъюгированные вакцины во все программы иммунизации детей. Исполнение программ предполагает возможность использования одной из равноценных схем иммунизации: три прививки (3 + 0), две прививки и ревакцинация (2 + 1), три прививки и ревакцинация (3 + 1) [1]. Для стран с высоким уровнем заболеваемости в раннем возрасте предпочтение отдается схеме, предусматривающей 3 прививки. В случае максимальной заболеваемости детей старшего возраста, предпочтение следует отдавать одной из схем, предусматривающей ревакцинацию. Если пик заболеваемости приходится на возраст 4 – 18 месяцев, прививки следует начинать в 6-недельном возрасте или позже, но в минимально отложенные сроки.

Вакцина PRP-OMP, содержащая белок наружной мембраны, после однократного введения индуцирует образование антител в количестве 0,15 – 0,1 мкг/мл у большего процента привитых, в связи с чем данный препарат рекомендовано применять в регионах, где максимальное количество заболеваний регистрируется в первое полгода жизни. При трехкратном курсе вакцинации интервалы между прививками должны быть не менее 4-х недель, а при двукратном – не менее 8 недель. При использовании схемы, предусматривающей проведение ревакцинации, ее осуществляют не ранее, чем через 6 месяцев после окончания курса вакцинации. При увеличении интервалов между прививками дополнительного введения препарата не требуется [1]. Недоношенных детей, находящихся в стабильном клиническом состоянии при адекватном физиологическом развитии, вакцинируют в соответствии с хронологическим возрастом по стандартной схеме [9 – 11]. При рождении ребенка на сроке беременности менее 28 недель или при весе менее 1500 г рекомендовано использовать схему: 2 – 4 – 6 – 12 месяцев [12]. Введение вакцины ребенку в возрасте менее 6 недель может привести к развитию иммунологической толерантности и, как следствие этого, снижению антителообразованию на последующие прививки. В связи с этим, комбинированные вакцины, содержащие ХИБ-компонент, не допускается вводить детям младше 6 недель [8].

Схема вакцинации в разных странах имеет различия. Так, в настоящее время в 61-ой стране

Таблица 1.

Вакцины против гемофильной инфекции типа b, разрешенные к применению в России, США, Великобритании, Канаде, Австралии

Торговое название	Фирма-производитель	Состав (активное вещество)	Количество полисахарида (доза)	Белковый носитель в дозе	Лицензирующая страна
Hiberix	ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз	Полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b	10 мкг	Столбнячный анатоксин (Т) 25 мкг	Россия, Австралия, США
АСТ-HIB	Санофи Пастер	Полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b	10 мкг	Столбнячный анатоксин (Т) 25 мкг	- Россия, Австралия, США, Канада
Вакцина гемофильная типа b конъюгированная	ФГУН РостовНИИМП	Полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b	10 мкг	Столбнячный анатоксин (Т) 25 мкг	Россия
Pedvax Hib	Мерк Шарп и Доум	Полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b	10 мкг	Белки наружной мембраны менингококка (OMP) 125 мкг	Австралия, США
Pediacel	Санофи Пастер	Адсорбированная, бесклеточная, коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b и инактивированная полиомиелитная вакцина	10 мкг	Столбнячный анатоксин (Т) 20 мкг	Австралия, Великобритания, Канада
Menitorix	ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз	Полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b и менингококковая гр.С полисахаридная вакцина	5 мкг	Столбнячный анатоксин (Т) 12,5 мкг	Австралия, Великобритания
MenHIB Rix	ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз	Полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b и менингококковая гр.С и гр. Y полисахаридная вакцина	2,5 мкг	Столбнячный анатоксин (Т) 6,25 мкг	США
Infanrix-IPV+HIB	ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз	Адсорбированная, бесклеточная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, инактивированная полиомиелитная вакцина и полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b	10 мкг	Столбнячный анатоксин (Т) 30 мкг	Великобритания
Pentaxim	Санофи Пастер	Адсорбированная, бесклеточная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, инактивированная полиомиелитная вакцина и полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b	10 мкг	Столбнячный анатоксин (Т) 18-30 мкг	Россия
Infanrix hexa	ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз	Адсорбированная, бесклеточная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, инактивированная полиомиелитная вакцина, вакцина против гепатита В и полисахарид <i>H. influenzae</i> типа b	10 мкг	Столбнячный анатоксин (Т) 25 мкг	Россия, Австралия, Канада

мира иммунизацию против гемофильной инфекции типа b инфекции начинают проводить с шести недельного возраста; в 7-ми странах на втором году

жизни ребенка ревакцинируют [13]. В большинстве государств для прививок применяют комбинированные вакцины, содержащие ХИБ-компонент.

Включение комбинированной ХИБ-вакцины в национальные календари прививок и осуществление массовой иммунизации привело к резкому снижению заболеваемости инвазивными формами инфекции, вызванной серотипом b *H. influenzae*. Так, в Великобритании показатель заболеваемости инвазивными формами на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет снизился с 34 до 0,65 [4], в Австралии – до 0,09. В Канаде заболеваемость снизилась на 95% [11], в США – на 99% (< 2 на 100 тыс. населения) [14], при этом в 2012 году из 3418 заболевших всех возрастов только у 30 детей младше 5 лет этиологическим фактором заболевания была гемофильная палочка типа b [15]. На таком же уровне регистрировались генерализованные формы гемофильной инфекции в последующие 2 года [16]. Нельзя не отметить, что в большинстве стран (в том числе Азии и Африки) полный курс вакцинации за предшествующие 6 лет охватывал 92 – 94% детей декретизируемого возраста [17].

К 2008 году количество стран, включивших вакцинацию против ХИБ-инфекции в Национальный календарь прививок, достигло 136, при этом число летальных исходов заболевания в мире сократилось почти вдвое по сравнению с 2000 годом [1].

С марта 2013 году вакцину применяли в 184 странах, в общей сложности полный трехкратный курс вакцинации охватывал 54% детей из числа подлежащих прививкам. По регионам ВОЗ число привитых распределялось следующим образом: Американский – 90%; Европейский – 83%; Африканский – 72%; Средиземноморский – 60%; Юго-Восточной Азии – 27%; Тихоокеанский – 18%. Низкий процент привитых в Азиатском регионе обусловлен тем, что прививки против ХИБ-инфекции не предусмотрены в Китае, республике Корея, КНДР, Индонезии и ограниченно проводятся в Индии [16, 18].

Несмотря на достигнутые успехи, проблема профилактики гемофильной инфекции типа b не теряет своей актуальности прежде всего в связи с тем, что в мире продолжает ежегодно регистрироваться до 199 тыс. летальных исходов, что ставит эту инфекцию по показателю летальности на 3-е место после пневмококковой и ротавирусной инфекций [19].

В России прививки против гемофильной инфекции типа b включены в Национальный календарь профилактических прививок в 2011 году. 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 месяцев с ревакцинацией в 18 месяцев [20]. Более подробно схема вакцинации изложена в Методических рекомендациях МР 3.3.1.0001-10: «Инфекции, вызываемые *H. influenzae* типа b.

Эпидемиология и вакцинопрофилактика» [21] и в инструкциях по медицинскому применению вакцин. Если первая прививка проводится в возрасте старше 12 месяцев, препарат вводят однократно. Плановые прививки детям старше 5 лет не предусмотрены.

Ограничение применения вакцины против гемофильной инфекции типа b при использовании только для детей из группы риска, привело к тому, что в 2012 и 2013 годах в нашей стране трехкратную прививку против ХИБ-инфекции получили только 18% детей декретизируемого возраста [13].

В настоящее время в РФ зарегистрированы и разрешены к применению три полисахаридно-конъюгированные моно-ХИБ-вакцины: 2 зарубежных и одна отечественная (производства Ростов-НИИМП. В качестве белка-носителя во всех трех вакцинах используется столбнячный анатоксин.

В США курс вакцинации препаратами АСТ-НИБ, MenHibrix и Pentacel состоит из трех прививок, которые осуществляют детям в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Курс вакцинации PedvaxHIB и Comvax состоит из двух прививок в возрасте 2 и 4 месяцев. Ревакцинацию проводят однократно в возрасте 12 – 18 месяцев любым однонаправленным препаратом, в том числе Hiberix [21]. Руководства по вакцинопрофилактике Австралии и Канады, рекомендуя использовать для проведения курса вакцинации один и тот же препарат, также считают возможным осуществление замены вакцины при условии соблюдения трехкратной прививки. В руководствах России и Великобритании указания о возможной взаимозаменяемости вакцин отсутствуют. В Великобритании это связано с использованием только комбинированных препаратов, различающихся по составу.

Моно и ассоциированные препараты конъюгированной ХИБ-вакцины обладают низкой реактогенностью. ВОЗ совместно с Глобальным консультативным комитетом по безопасности вакцин установили, что введение конъюгированной моно-вакцины лишь у 20 – 25% привитых приводит к развитию умеренных местных реакций продолжительностью не более 3 дней, которые не требуют медицинского вмешательства. У 2% привитых вакцинация сопровождается повышением температуры [1, 21]. В контролируемых исследованиях не были установлены различия в частоте тяжелых общих реакций в группах детей, получивших ХИБ-вакцину и плацебо [22]. Частота анафилактических реакций после вакцинации находится на уровне «фоновых» показателей: 0,65 – 3 случая на 1 млн доз [4, 23]. Крайне низкая реактогенность вакцины подтверждена данными мегаанализа результатов вакцинации в Канаде 257 детей [11], а также наблюдениями отечественных специалистов.

Включение ХИБ-компонента в состав ассоциированных вакцин не привело к повышению реактогенности препарата и не сопровождалось появлением непредвиденных реакций [24, 25].

В документах ВОЗ, отечественных и зарубежных руководствах единственным постоянным противопоказанием является анафилактическая реакция на предшествующее введение вакцины или любой из компонентов, входящих в ее состав, в том числе на белок-конъюгат. Дополнительным противопоказанием к применению вакцин, выпускаемых во флаконах с пробками из натурального латекса, служат тяжелые аллергические реакции пациента на этот материал [22]. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами российского национального календаря прививок в числ общих противопоказаний включают сильные общие и местные реакции на предшествующее введение данной вакцины (температура 40 °С, отек и гиперемия свыше 8 см в диаметре в области инъекции) или поствакцинальное осложнение, к временным противопоказаниям относят острые инфекционные и неинфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний [26].

Моновакцины, содержащие ХИБ-компонент, возможно применять одновременно с моно- и ассоциированными вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи, менингококковой инфекции, гепатита В, с вакцинами инактивированной полиомиелитной и АКДС. При этом прививки следует осуществлять в разные конечности или на расстоянии не менее 2,5 см друг от друга [3, 4]. Национальный календарь профилактических прививок России допускает введение всех вакцин, применяемых в рамках Календаря (за исключением вакцины БЦЖ), в один день разными шприцами в разные участки тела. Возраст начала применения ассоциированной ХИБ-вакцины определяется Национальными календарями профилактических прививок и не должен быть менее 6 недель.

Зеленая книга Великобритании по иммунизации против инфекционных заболеваний [4] относит непривитых детей младше 10 лет, имевших семейный контакт с больным инвазивной формой ХИБ-инфекции, к группе повышенного риска инфицирования и рекомендует следующие мероприятия: детей, ранее не привитых препаратами Календаря прививок, вакцинировать аАКДС -ИПВ- ХИБ-вакциной; детей, привитых против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита и непривитых против ХИБ-инфекции, иммунизировать ассоциированной вакциной, содержащей ХИБ-компонент и полисахарид *N. meningitidis* группы С (в возрасте до 1 года трехкратно, в возрасте 1 – 10 лет однократно). Детей в возрасте 1 – 10 лет, ранее получивших полный курс вакцинации против ХИБ-инфекции, но ревакцинированных по достижению 12-месячного возраста, иммунизировать ассоциированной ХИБ-менингококковой полисахаридной серогруппы С-вакциной однократно. Аналогичные рекомендации содержатся и в руководствах по вакцинации других стран [2, 7]. В отечественных методических

рекомендациях и в русском тексте инструкции по применению ХИБ-вакцины подобные ситуации не рассматриваются.

В возрасте старше 5 лет прививки против гемофильной инфекции типа b показаны исключительно лицам с повышенным риском заболевания инвазивными формами. К ним относятся лица с функциональной и анатомической аспленией и серповидноклеточной анемией, ВИЧ-инфицированные; с дефицитом иммуноглобулинов, включая иммуноглобулин субкласса G 2, дефицитом ранних компонентов комплемента, злокачественными заболеваниями крови, получающие химио- или радиационную терапию; перенесшие операции кохlearной имплантации, трансплантацию солидных органов; реципиенты гематopoэтических стволовых клеток.

Лицам из групп риска, ранее полноценно привитым вакциной против гемофильной инфекции, руководства по вакцинации США и Австралии [2, 8, 12] не рекомендуют проведение дополнительных прививок. Неиммунизированные пациенты подлежат однократной вакцинации одним из лицензированных препаратов, при этом в случае плановой спленэктомии прививку осуществляют не менее, чем за 2 недели до операции, а при операции по экстренным показаниям, через 1 – 2 недели после ее проведения. В последнем случае руководства США и Великобритании допускают проведение иммунизации и беременных женщин. Оба документа рекомендуют осуществлять прививку не ранее, чем за 2 недели до начала курса иммуносупрессивной терапии или через 3 месяца после его окончания. Вместе с тем, руководства по иммунопрофилактике Канады и Великобритании предусматривают проведение однократной прививки всем лицам, вне зависимости от их прививочного анамнеза, которая должна быть осуществлена не ранее, чем через год после последней иммунизации [4, 11]. Все зарубежные руководства делают исключение для реципиентов гематopoэтических стволовых клеток, которым вне зависимости от прививочного анамнеза, предусмотрено проведение через 6 – 12 месяцев после трансплантации трехкратного курса прививок с интервалом не менее 4 недель, например, по схеме 6, 8, 12 – 18 или 12 – 14 – 24 месяцев. Иммунизацию ВИЧ-инфицированных рекомендуется проводить только в детском возрасте [27].

Инструкции по применению ХИБ-вакцин, зарегистрированных в России, не предусматривают проведения прививок детям старше 5 лет, подросткам и взрослым. О такой возможности лишь кратко упомянуто в отечественных Методических рекомендациях, в которых перечислены и группы риска инфицирования [21], в связи с чем представляется целесообразным расширить этот раздел документа, используя богатый опыт зарубежных стран. ■

Литература

1. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013. WHO. Weekly epidemiological record; 38: 413 – 428.
2. Prevention and Control of *Haemophilus influenzae* Type b Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR; Feb.28, 2014; 63 (1).
3. *Haemophilus influenzae* type b immunization. Bulletins du Centre International de L. Enfance; 1992: 33 – 34.
4. *Haemophilus influenzae* type b (Hib). The Green Book. Immunization against infectious disease. 2013; 2 (16): 127 – 143.
5. О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами. Письмо Роспотребнадзора от 29 июня 2010 г. № 01/96-20-0-32.
6. Dajani A, Asmar B, Thirumoorathi M. Systemic *Haemophilus influenzae* disease: an over - view. J. Pediatr 1979; 94 (3): 355 – 364.
7. Chandrasekar P.H. *Haemophilus meningitis*. Доступно на: <http://misc.medscape.com/pi/phone/medscapeapp/html/A1164916-business.html>.
8. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases The Pink Book: Course Textbook – 12th Ed. Second Printing (May 2012). Доступно на: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>.
9. Recommendation of the standing committee on vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute Epidemiologisches Bulletin, 25 aug., 2014; 34: 305 – 340.
10. Briere E. C., Rubin L., Moro P. L., Colin A., Messonnier N. Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR; Feb. 28; 2014; 63 (RR01): 1 – 14.
11. Canadian immunization guide. Part 4. Active Vaccines. *Haemophilus influenzae* type b Vaccine. 2014. Доступно на: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hea-eng.php>.
12. Groups with special vaccination requirements. The Australian immunization Handbook 10th, 2013. Доступно на: <http://www.immunise.health.gov.au/immunize/publishing.nsf>.
13. UNICEF-WHO. A statistical reference containing data through 2013. Immunization summary. The 2014 Edition.
14. *Haemophilus influenzae* infection. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics; 2012: 345 – 352.
15. Summary of notifiable diseases United States, 2012. MMWR. Sept 19, 2014; 61 (53): 25.
16. Notifiable diseases and neonatal tables. Summary of notifiable diseases. MMWR. Jan. 16. 2015; 64 (01): ND-1-ND-19.
17. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2014. Global summary. Доступно на: <http://www.apps.WHO.int/immunization-monitoring/global-summary/time-series>.
18. Global routine vaccination coverage. 2013. Weekly epidemiological record. 21 Nov., 2014; 47 (89): 517 – 528.
19. Global immunization data. WHO. UNICEF. July. 2014. Доступно на: <http://www.who.int/immunization/monitoring-surveillance/global-immunization-data.pdf>.
20. Национальный календарь профилактических прививок; Российская газета; 2014, 16 мая; 6381.
21. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b. Методические рекомендации № 3.3.1.0001-10.
22. WHO information sheet observed rate of vaccine *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine. April 2012. Доступно на: <http://www.who.int/vaccine- Hib-safety/initiative/tools/ Hib Vaccine - rates - information - sheet.pdf>.
23. *Haemophilus b* conjugated vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children. Recommendations of ACIP. MMWR, Jan.11; 1991 RRI; (40): 1 – 7.
24. Bohle K., Davis R., Marcy S. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. Pediatrics, 2003, oct., 112 (4), 815 – 820.
25. Moro P.L., Jankosky C., Mensehik D. Adverse Events follow *Haemophilus influenzae* type b vaccine in the Vaccine Adverse Reporting System 1990 – 2013. The Journal of Pediatrics. Jan.2015, 166, 4, 992 – 997.
26. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания МУ 3.3.1.1095-02.
27. Rubin L.G., Rubin L. G. Levin M.J., Ljungman P, Davies E.G., Avery R. at al. 2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. IDSA Guidelines. Clin. Inf. Dis., 2014; 58 (3): 44 – 87.

References

1. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013. WHO. Weekly epidemiological record; 38: 413 – 428.
2. Prevention and Control of *Haemophilus influenzae* Type b Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR; Feb.28, 2014; 63 (1).
3. *Haemophilus influenzae* type b immunization. Bulletins du Centre International de L. Enfance; 1992: 33 – 34.
4. *Haemophilus influenzae* type b (Hib). The Green Book. Immunization against infectious disease. 2013; 2 (16): 127 – 143.
5. Interaction between Federal Service of Surveillance on Consumer' Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) territory organs and institutions with Reference Centre for monitoring of bacterial meningitis. Rospotrebnadzor business letter. June 29, 2010. № 01/96-20-0-32 (in Russia).
6. Dajani A, Asmar B, Thirumoorathi M. Systemic *Haemophilus influenzae* disease: an over - view. J. Pediatr 1979; 94 (3): 355 – 364.
7. Chandrasekar P.H. *Haemophilus meningitis*. Available at: <http://misc.medscape.com/pi/phone/medscapeapp/html/A1164916-business.html>.
8. Epidemiology and prevention of vaccine - preventable diseases. The Pink Book: Course textbook – 12th Ed. Second Printing (May 2012). Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html>.
9. Recommendation of the standing committee on vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute epidemiologisches bulletin, 25 aug., 2014; 34: 305 – 340.
10. Briere E. C., Rubin L., Moro P. L., Colin A., Messonnier N. Prevention and control of *haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR, Feb. 28, 2014 ; 63 (RR01): 1 – 14.
11. Canadian Immunization Guide. Part 4. Active Vaccines. *Haemophilus influenzae* type b Vaccine. 2014. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hea-eng.php>.
12. Groups with special vaccination requirements. The Australian immunization Handbook 10th, 2013. Available at: <http://www.immunise.health.gov.au/immunize/publishing.nsf>.
13. UNICEF.WHO. A statistical reference containing data through 2013. Immunization summary. The 2014 Edition.
14. *Haemophilus influenzae* infection. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics; 2012: 345 – 352.
15. Summary of notifiable diseases United States, 2012. MMWR. Sept 19, 2014; 61 (53): 25.
16. Notifiable diseases and neonatal tables. Summary of notifiable diseases. MMWR. Jan. 16. 2015; 64 (01): ND-1-ND-19.
17. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2014. Global summary. Available at: <http://www.apps.WHO.int/immunization-monitoring/global-summary/time-series>.
18. Global routine vaccination coverage. 2013. Weekly epidemiological record. 21 Nov., 2014; 47 (89): 517 – 528.
19. Global immunization data. WHO. UNICEF. July. 2014. Available at: <http://www.who.int/immunization/monitoring-surveillance/global-immunization-data.pdf>.
20. National immunization schedule. Rossiiskaya Gazeta (Russian newspaper) № 6381, 2014, May.16 (in Russia).
21. *Haemophilus influenzae* type b infection. Epidemiology and vaccinoprophylaxis. Methodological recommendation. № 3.3.1.0001-10 (in Russia).
22. WHO information Sheet observed rate of vaccine *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine. April 2012. Available at: <http://www.who.int/vaccine- Hib-safety/initiative/tools/ Hib Vaccine - rates - information - sheet.pdf>.
23. *Haemophilus b* conjugated vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children. Recommendations of ACIP. MMWR, Jan.11; 1991; 40 (RRI): 1 – 7.
24. Bohle K., Davis R., Marcy S. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. Pediatrics, 2003, oct., 112 (4): 815 – 820.
25. Moro P.L., Jankosky C., Mensehik D. Adverse Events follow *Haemophilus influenzae* type b vaccine in the vaccine adverse reporting system 1990 – 2013. The Journal of Pediatrics. Jan.2015, 166 (4): 992 – 997.
26. The contraindications for immunization vaccines of national schedula. Methodological Indications. M I 3.3.1.1095-02 (in Russia).
27. Rubin L.G., Levin M.J., Davies E.G., Tomblin M., Bousvaros A., at all. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. IDSA Guidelines. Clin. Inf. Dis., 2014; 58 (3): 44 – 87.