

## Гемофильный менингит – современные аспекты эпидемиологии и профилактики: описательный обзор

М. И. Грицай\*, И. С. Королева, М. А. Королева

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»  
Роспотребнадзора, Москва

### Резюме

**Актуальность.** *H. influenzae* является во всем мире частой причиной бактериального менингита у детей. Накоплены значительные данные мирового использования конъюгированных вакцин против гемофильной инфекции типа b в течение последних трех десятилетий. В РФ ведется постоянный мониторинг гемофильного менингита, однако данные по заболеваемости гемофильной инфекцией весьма ограничены. **Цель.** Рассмотреть глобальные изменения эпидемиологии инвазивных форм *H. influenzae* в мире и в РФ. **Выводы.** Использование конъюгированных вакцин позволило добиться устойчивого снижения инвазивных случаев Hib-инфекции в мире. Однако произошло значительное увеличение числа инвазивных инфекций, вызванных нетипизируемыми *H. influenzae* и не b серотипами. В РФ уровень заболеваемости менингитом, вызванным *H. influenzae*, не имеет тенденции к росту или снижению, основная доля заболевших приходится на детей до 5 лет.

**Ключевые слова:** гемофильная инфекция, гиб, эпидемиология, менингит, гнойный бактериальный менингит, вакцинация  
Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Грицай М. И., Королева И. С., Королева М. А. Гемофильный менингит – современные аспекты эпидемиологии и профилактики: описательный обзор. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(6):162-174. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-162-174>

### **Hemophilus meningitis – Current Aspects of Epidemiology and Prevention: a Descriptive Review**

MI Gritsay\*\*, IS Koroleva, MA Koroleva

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

### Abstract

**Relevance.** *H. influenzae* is a common cause of bacterial meningitis in children worldwide. Significant data have been accumulated worldwide on the use of *H. influenzae* type b conjugate vaccines over the past three decades. In the Russian Federation, constant monitoring of hemophilic meningitis is carried out, but data on the incidence of hemophilic infection are limited. **Target.** To consider global changes in the epidemiology of invasive forms of *H. influenzae* in the world and in the Russian Federation. **Conclusions.** The use of conjugate vaccines has resulted in a steady decline in invasive Hib infections. However, there has been a significant increase in invasive infections with non-typeable *H. influenzae* and non-b serotypes. In the Russian Federation, the incidence of meningitis caused by *H. influenzae* does not tend to increase or decrease; the majority of cases occur in children under 5 years of age.

**Keywords:** hemophilus influenzae infection, hib, epidemiology, meningitis, purulent bacterial meningitis, vaccination  
No conflict of interest to declare.

**For citation:** Gritsay MI, Koroleva IS, Koroleva MA. Hemophilus meningitis - current aspects of epidemiology and prevention: a descriptive review. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2023;22(6):162-174 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-162-174>

### Введение

*Haemophilus influenzae* (Hi) обычно колонизирует верхние дыхательные пути человека и может

вызывать широкий спектр заболеваний, начиная от локализованных гнойно-септических инфекций и заканчивая тяжелыми инвазивными

\* Для переписки: Грицай Мария Игоревна, к. м. н., научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. +7 (495) 672-11-28, maria-griz@mail.ru. @Грицай М. И. и др.

\*\* For correspondence: Gritsay Maria I., Cand. Sci. (Med.), researcher, laboratory of the Epidemiology of Meningococcal Infection and Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 672-11-28, maria-griz@mail.ru. ©Gritsay MI, et al.

заболеваниями, такими как менингит, сепсис, пневмония и эпиглоттит. Основная доля заболевших приходится на детей до 5 лет, но заболеванию подвержены дети старшего возраста и взрослые лица с ослабленным иммунитетом. По оценкам ВОЗ, *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) вызывает около 3 млн случаев серьезных заболеваний и 386 000 детских смертей ежегодно [1]. Систематический обзор и мета-анализ 183 статей, опубликованных с 1980 г. по 2008 г., определили риск наличия долгосрочных инвалидизирующих последствий у выживших после Hib-менингита на уровне 9,5% [2].

Гемофильная палочка является ауксотрофом, растет только в питательных средах с добавлением фактора роста X (гемин) и фактора роста V (никотинамидадениндинуклеотид – NAD). Различают инкапсулированные штаммы Hi (6 серотипов – a, b, c, d, e, f) и неинкапсулированные штаммы, которые обозначаются как нетипируемые (nontypeable *H. influenzae* – NTHi). На долю инкапсулированных штаммов Hib исторически приходилось основное число случаев гнойных менингитов среди детей младшего возраста.

Фактором патогенности бактерии Hib является капсульный полисахарид-полирибозил-рибитол-фосфат (PRP), который обеспечивает подавление комплемент-зависимой бактериолитической активности крови и фагоцитарной функции лейкоцитов. Капсульный полисахарид является основным антигеном, к которому вырабатываются антитела при заболевании Hib-инфекцией или здоровом носительстве Hib-бактерий [3]. Разработка вакцин для защиты от Hib-инфекции началась в конце 1970-х годов и завершилась лицензированием 4 конъюгированных Hib-вакцин с использованием различных белков-носителей для PRP: дифтерийного анатоксина (Hib-DT), белкового комплекса наружной мембраны *Neisseria meningitidis* (Hib-OMP), столбнячного анатоксина (Hib-TT) и нетоксичного мутанта анатоксина *Corynebacterium diphtheriae* (Hib-CRM197). Вакцины различаются по размеру, активации и функциональности сахара PRP, а также по способу конъюгации и получения. В клинических испытаниях было показано, что все 4 вакцины эффективны против инвазивной Hib-инфекции, при этом эффективность вакцины варьирует от 87 до 100% для Hib-DT, от 90 до 100% для Hib-CRM, от 93 до 95% для Hib-OMP и 93–100% для Hib-TT после введения не менее 2 доз [4,5]. Комбинированные Hib-вакцины были разработаны после моновалентных вакцин, причем большинство из них содержало компоненты коклюшного ацеллюлярного (pertussis acellular – DTaP) или коклюшного цельноклеточного (pertussis whole-cell – DTwP) антигена. Введение DTaP/Hib и/или комбинаций, содержащих компоненты инактивированного полиовируса (components inactivated poliovirus – IPV), не влияет на иммуногенность и функциональность антител, индуцируемых

каждым компонентом вакцины, а защитные уровни антител против дифтерии, столбняка и Hib индуцируются после вакцинации. Кроме того, в нескольких странах была показана высокая эффективность комбинированной вакцины DTaP/Hib [6,7]. Первые Hib-содержащие комбинированные вакцины были лицензированы в начале 1990-х гг. как комбинированные вакцины АКДС DTwP и в середине 1990-х гг. – как вакцины АаКДС (DTaP). В 1998 г. к этим комбинациям была добавлена IPV, а в 2000-х гг. появились шестивалентные вакцины, также содержащие антигены гепатита В. В настоящее время в разных странах мира используется несколько комбинированных Hib-вакцин (табл. 1). В Российской Федерации, по данным на 2020 г., использовали 4 вакцины (табл. 2) [8].

### Заболееваемость Hib в мире

С момента применения конъюгированной вакцины в конце 1980 г. – начале 1990 г. заболееваемость Hib-инфекцией значительно сократилась [9].

В довакцинальную эпоху ежегодная заболееваемость Hib-инфекцией достигала 40–50 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет даже в странах с высоким и средним уровнем дохода [10]. Наиболее частыми клиническими проявлениями Hib-инфекции были менингит (52%), пневмония (12%), эпиглоттит (10%) и септицемия (8%), при этом показатели летальности варьировали от 3% (эпиглоттит) и 28% (менингит) [10]. Заболееваемость только Hib-менингитом составила 57,9, 67,1 и 31,9 на 100 тыс. детей в возрасте 1–5 месяцев, 6–11 месяцев и 12–23 месяцев соответственно и достигла 42,4% от всех случаев бактериального менингита известной этиологии, возникающих у детей до 5 лет. Расчетные коэффициенты летальности варьировались в зависимости от региона от 4,1% (Европейский регион ВОЗ) до 27,6% (Африканский регион) [11]. Ввиду высокого бремени болезни большинство стран с высоким уровнем дохода уже внедрили вакцинацию против Hib до того, как ВОЗ выпустила глобальные рекомендации по вакцинации против Hib в 2006 г. [1]. При поддержке ВОЗ и Глобального альянса по вакцинам и иммунизации – ГАВИ (GAVI – Global Alliance for Vaccines and Immunization) несколько стран с низким уровнем дохода также внедрили вакцинацию против Hib, из которых Гамбия первой ввела Hib-вакцину в Национальную программу вакцинации – НПВ (NIP – National immunization program) в 1997 г. [12]. По состоянию на 2021 г. только КНР не включила вакцину Hib в НПВ. Вакцина Hib в Китае является добровольной, и недавний мета-анализ показывает, что охват остается низким, особенно в центральных и западных регионах Китая [13].

Быстрое влияние на бремя инвазивной Hib-инфекции наблюдалось в начале 1990-х гг. после введения плановой иммунизации детей раннего возраста в нескольких странах [10], и более десяти лет спустя заболееваемость остается низкой

**Таблица 1. Лицензированные моновалентные и комбинированные Hib-вакцины, используемые в мире**  
**Table 1. Licensed monovalent and combined Hib vaccines used in the world**

	Торговое название (производитель) Trade name (manufacturer)	Размер полисахарида The size of the polysaccharide	Связь Connection	Носитель Hib протеина Hib Protein Carrier
<b>Моновалентные вакцины Monovalent vaccines</b>				
Hib-DT	PrpHIBit (Merck Sharp&Dohme)	Средний Medium	Шестиуглеродная 6-carbon	Дифтерийный анатоксин DT
Hib- OMP	PedvaxHIB (Merck Sharp&Dohme)	Средний Medium	Тиоэфирная Thioether	Белковый комплекс наружной мембраны <i>N. meningitidis</i> OMP
Hib-TT	ActHIB and OmniHIB (Pasteur Merieux Vaccins)	Большой Large	Шестиуглеродная 6-carbon	Столбнячный анатоксин TT
Hib-CRM	HibTITER (Lederle-Praxis)	Маленький Small	-	нетоксичный мутант токсина <i>Corynebacterium</i> <i>diphtheriae</i> CRM
<b>Комбинированные вакцины Combined vaccines</b>				
	Торговое название (производитель) Trade name (manufacturer)	Другие компоненты Other components		Конъюгат Hib компонента Hib conjugate
DTaP-HB- IPV/Hib	Infanrix hexa (GSK)	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, гепатит В, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus		Столбнячный анатоксин TT
DTaP2-HB- IPV-Hib	Hexacima/Hexyon/Hexaxim (Sanofi Pasteur)	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, гепатит В, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus		Столбнячный анатоксин TT
DTPa5-HB- IPV-Hib	Vaxelis (MCM Vaccine Co.)	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, гепатит В, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus		Белковый комплекс наружной мембраны <i>Neisseria meningitidis</i> OMP
DTaP-IPV/ Hib	Infanrix-IPV/Hib (GSK)	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus		Столбнячный анатоксин TT
DTaP/IPV- Hib	Pertacel (Sanofi Pasteur)	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus		Столбнячный анатоксин TT
MenC-Hib	Menitorix (GSK)	N. meningitidis C		Столбнячный анатоксин TT
MenCY-Hib	MenHibrix (GSK)	N. meningitidis C, Y		Столбнячный анатоксин TT

Примечание: DT – дифтерийный анатоксин, OMP – белковый комплекс наружной мембраны *Neisseria meningitidis*, TT – столбнячный анатоксин, CRM – нетоксичный мутант анатоксина *Corynebacterium diphtheriae*, HB – гепатит В, IPV – инактивированный полиовирус.  
 Note: DT – diphtheria toxoid, OMP – *Neisseria meningitidis* outer membrane protein complex, TT – tetanus toxoid, CRM – *Corynebacterium diphtheriae* toxin, HB – hepatitis B, IPV – inactivated poliovirus vaccine.

в странах с высоким охватом вакцинацией [14]. Значительное влияние вакцинации отмечалось, например, в Новой Зеландии, где в 1993 г. в течение

2 лет после введения вакцинации наблюдалось снижение числа госпитализаций по поводу Hib-инфекции среди детей младше 15 лет на 84%

**Таблица 2. Лицензированные моновалентные и комбинированные Hib-вакцины, зарегистрированные в РФ**  
**Table 2. Licensed monovalent and combined Hib vaccines registered in the Russian Federation**

Торговое название Trade name	Производитель Manufacturer	Тип вакцины Type of vaccine	Другие компоненты Other components
Акт-ХИБ Act-HIB	Sanofi Pasteur (Франция) Sanofi Pasteur (France)	Моновалентная Monovalent	Носитель Hib протеина: столбнячный анатоксин Hib Protein Carrier: TT
Хиберикс Hiberix	GSK (Бельгия) GSK (Belgium)	Моновалентная Monovalent	Носитель Hib протеина: столбнячный анатоксин Hib Protein Carrier: TT
Пентаксим Pentaxim	Sanofi Pasteur (Франция) Sanofi Pasteur (France)	Комбинированная Combined	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus
ИнфанриксГекса InfanrixHexa	GSK (Бельгия, РФ) GSK (Belgium)	Комбинированная Combined	Дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, ацеллюлярный коклюшный антиген, гепатит В, инактивированный полиовирус Diphtheria toxoid, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus

(с 13,53 до 2,19 на 100 тыс. населения), и частота госпитализаций продолжает снижаться [15].

В Италии вакцинация против Hib была введена в 1999 г., и охват вакцинацией постоянно увеличивался с 83,4% в 2002 г. до 95% в 2011 г. [16]. В недавнем итальянском исследовании оценивалось влияние вакцинации против Hib-инфекции через 15 лет после ее введения, с 2001 г. по 2013 г. Хотя были отмечены годовые колебания, частота госпитализаций по поводу инвазивной Hib-инфекции снизилась у детей 1–4 лет (с 2,3 до 0,2 на 100 тыс. детей 1–4 лет), а также у младенцев (с 5,4 до 1,6 на 100 тыс. детей до 1 года) [16].

В США заболеваемость Hib-инфекцией составляла 0,03 случая на 100 тыс. населения в 2009–2015 гг., но оценки варьировались в зависимости от возрастной группы и достигали 0,3 на 100 тыс. детей до 1 года [17]. Наблюдался рост инфекций, вызванных не-b *H. influenzae* (3% и 13% в год, для NTHi и *H. influenzae* типа a [Hia] соответственно), в то время как число ежегодных случаев Hib оставалось относительно постоянным в 2009–2015 гг. Более того, коэффициент летальности был значительно ниже при Hib (3,9%), чем при серотипах не-b (10,8%) или NTHi (16,1%). В 2017 г. заболеваемость Hib составила 0,02 случая на 100 тыс. населения, что ниже целевого показателя на 2020 г. (0,27 на 100 тыс. населения), в то время как уровень заболеваемости среди детей в возрасте до 5 лет составил 0,19 на 100 тыс. контингента [18].

В Европейском союзе (ЕС) и Европейской экономической зоне (ЕЭЗ) с 1999 г. по 2017 г. наблюдалось постоянное снижение числа случаев Hib. Как и в США, это сопровождалось увеличением

числа инвазивных инфекций NTHi (с 0,27 в 1999 г. до 0,56 на 100 тыс. населения в 2015 г.) и в меньшей степени – отличных от серотипа b, особенно среди младенцев и взрослых старше 65 лет [19,20]. В 2017 г. сообщалось, что заболеваемость *H. influenzae* составляла 0,8 на 100 тыс. населения, но только 8% летальных исходов были связаны с Hib [19]. Снижение заболеваемости соответствовало увеличению охвата вакцинацией против Hib [20], к 2010 г. все государства-члены ЕС/ЕЭЗ внедряли вакцинацию против Hib в свои НПВ.

В Австралии эпиднадзор за Hib проводится с 1994 г., через год после включения вакцины в НПВ. Резкое снижение числа случаев Hib (с > 50 до < 10 случаев в год) наблюдалось к 1996 г., после чего заболеваемость оставалась низкой: с 2008 г. по 2011 г. среднегодовая заболеваемость составляла 0,09 на 100 тыс. населения [21].

В Гамбии инвазивная Hib-инфекция практически исчезла к 2002 г., через 5 лет после введения Hib-конъюгированной вакцины [22]. Однако в течение 2007–2010 гг. заболеваемость Hib-менингитом и всеми инвазивными Hib-заболеваниями повысилась до 5 на 100 тыс. детей до 5 лет, но характеризовалась низкой частотой назофарингеального носительства (0,9%), пик заболеваемости Hib-менингитом наблюдался в 2012–2013 гг., после чего в последующие 4 года произошло снижение [22]. Другие африканские страны также сообщили о значительном сокращении заболеваемости Hib. В Кении было зарегистрировано снижение с 62,6 на 100 тыс. населения в довакцинную эпоху (2000–2001 гг.) до 4,5 на 100 тыс. населения (в 2004–2014 гг.) на фоне

очень низкого уровня носоглоточного носительства (0,2%) после введения плановой иммунизации [23].

Hib-вакцины в Японии использовались на добровольном начеле с 2008 г., в 2013 г. вакцинация введена в НПВ. В 2013–2017 гг. по сравнению с 2008–2012 гг. наблюдалось снижение числа случаев *H. influenzae* на 93% среди детей в возрасте до 5 лет, а с 2014 г. по 2017 г. случаев Hib не было зарегистрировано [24]. Даже при отсутствии финансируемой государством массовой вакцинации Сингапур сообщил о почти полном исчезновении инвазивной гемофильной инфекции в 2010 г., при этом заболеваемость инвазивной гемофильной инфекцией снизилась на 95% с 1994–2003 по 2004–2010 гг., когда национальный охват вакцинацией вырос с 22% до более чем 90% [25].

Тем не менее в регионах, где вакцинация против Hib не проводится или охват вакцинацией остается низким, бремя болезни по-прежнему остается высоким, особенно среди детей в возрасте до 5 лет. Хотя считается, что смертность, связанная с Hib, снизилась на 90% с 2000 по 2015 г., глобальный уровень заболеваемости инвазивной Hib-инфекцией в 2015 г. оценивался в 148 случаев на 100 тыс. детей. Регионами с самым высоким бременем инвазивной Hib-инфекции были Западная часть Тихого океана, Юго-Восточная Азия и Африка (табл. 3) [26]. Большинство смертей от Hib было сгруппировано в четырех странах: Индии, Нигерии, Китае и Южном Судане, в этих странах был низкий охват трехдозовой вакцинацией против Hib ( $\leq 55\%$ ) из-за недавнего внедрения вакцины или ее отсутствия в НПВ по состоянию на 2015 г. [26].

Небольшой рост заболеваемости инвазивными формами Hi-инфекции стал очевидным с 2012 г., особенно в ЕС/ЕЭЗ и США, и в основном связан с некапсулированными штаммами NTHi и не-b штаммами, этот рост наблюдался среди лиц старше 65 лет [19,20,27]. Так, частота регистрации в ЕС/ЕЭЗ всех случаев *H. influenzae* (все виды Hib, серотипы не-b и NTHi) постепенно увеличивались с 0,27 на 100 тыс. населения в 1999 г. до 0,56 на 100 тыс. населения в 2014 г. Это увеличение было в основном обусловлено ростом количества случаев, вызванных штаммами NTHi, и менее выраженным ростом числа случаев, связанных с серотипами, отличными от типа b среди

всех возрастных групп (рис. 1) [20]. В том же году в США заболеваемость, вызванная NTHi, оценивалась в 1,51 на 100 тыс. населения, достигая 14,81 на 100 тыс. населения старше 85 лет, в то время как заболеваемость Hib составила 0,02 на 100 тыс. населения [18].

Кроме того, в последние десятилетия наблюдался рост числа инфекций, вызванных Hia, в общинах коренных народов в северных регионах Канады и на Аляске [28], а также рост числа инвазивных заболеваний, вызванных *H. influenzae* серотипов e и f, в Европе [9].

#### Рост числа NTHi и Hi других серотипов

Поскольку конъюгированные вакцины оказывают эффект на носоглоточное носительство, существует потенциал для изменения микробной экологии в иммунизированных популяциях. К примеру, внедрение пневмококковых конъюгированных вакцин привело к увеличению распространенности невакцинных серотипов как при бессимптомной колонизации, так и при инвазивном заболевании [29,30]. Замещение экологической ниши отражает межвидовую и межштаммовую конкуренцию. Бактериальный антагонизм является хорошо известным механизмом конкуренции за одну и ту же экологическую нишу, о чем свидетельствует способность штаммов Hib продуцировать бактерицидный фактор гемоцин, убивающий другие типы Hi, включая Hia [31]. Регулярная иммунизация младенцев конъюгированными вакцинами против Hib значительно снизила долю Hib в этиологической структуре инвазивных форм; однако произошло заметное замещение преобладающего инвазивного серотипа Hib на некапсулированный штамм NTHi. Локализованные инфекции, где важна роль Hi, такие как средний отит у детей и острые обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых, почти исключительно связаны с изолятами NTHi (рис. 2) [32].

Широкое распространение вакцинации против Hib привело к снижению доли носителей Hib как у вакцинированных, так и у невакцинированных детей [33]. В эпоху вакцинации после Hib среди носоглоточных изолятов здоровых детей преобладают NTHi, уровень носительства колеблется от 10% до более 60% в зависимости от возраста детей [33,34].

**Таблица 3. Регионы с самой высокой заболеваемостью инвазивной Hib-инфекцией**  
**Table 3. Regions with the highest incidence of invasive Hib infection.**

Регион Region	Показатель заболеваемости на 100 тыс. детей Incidence per 100,000 children
Западная часть Тихого океана Western Pacific Ocean	317
Юго-Восточная Азия Southeast Asia	238
Африка Africa	75

Рисунок 1. Изменение серотипового состава штаммов *H<sub>i</sub>*, выделенных в странах ЕС [20]

Figure 1. Changes in the serotypic composition of fish strains isolated in EU countries [20]

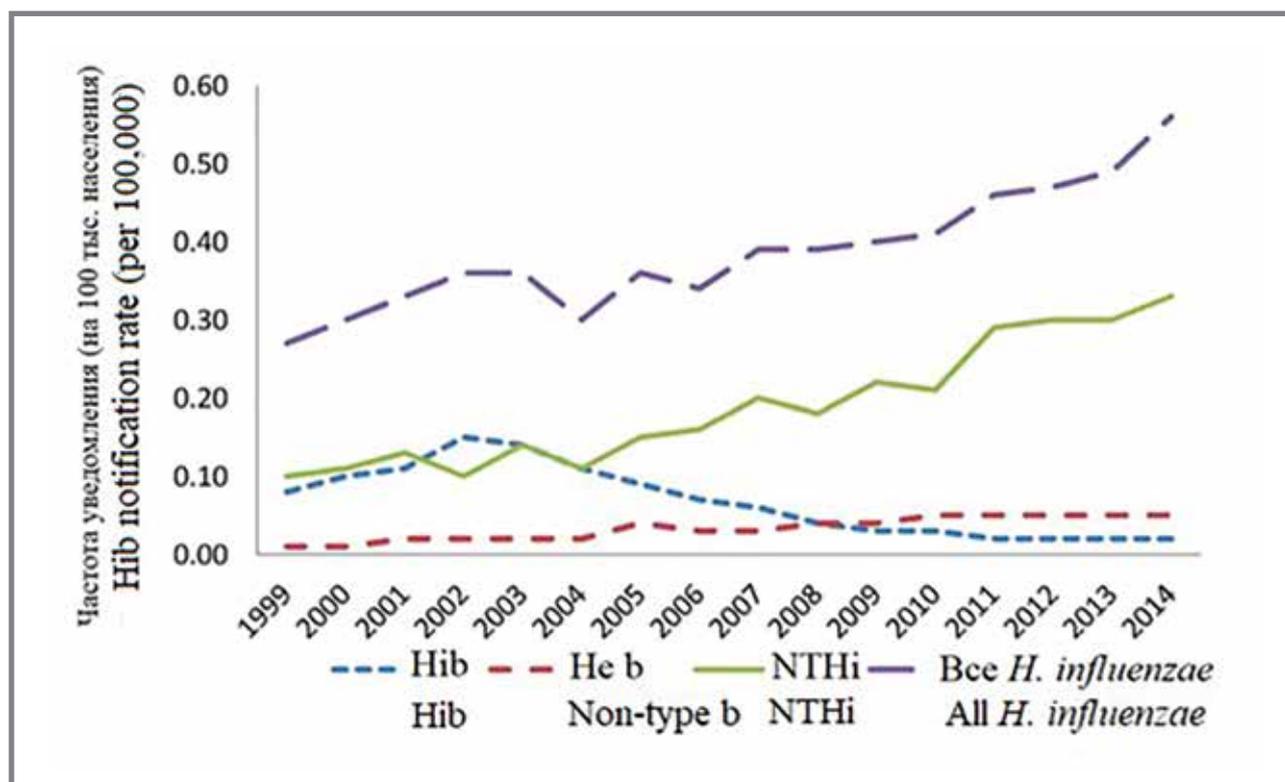
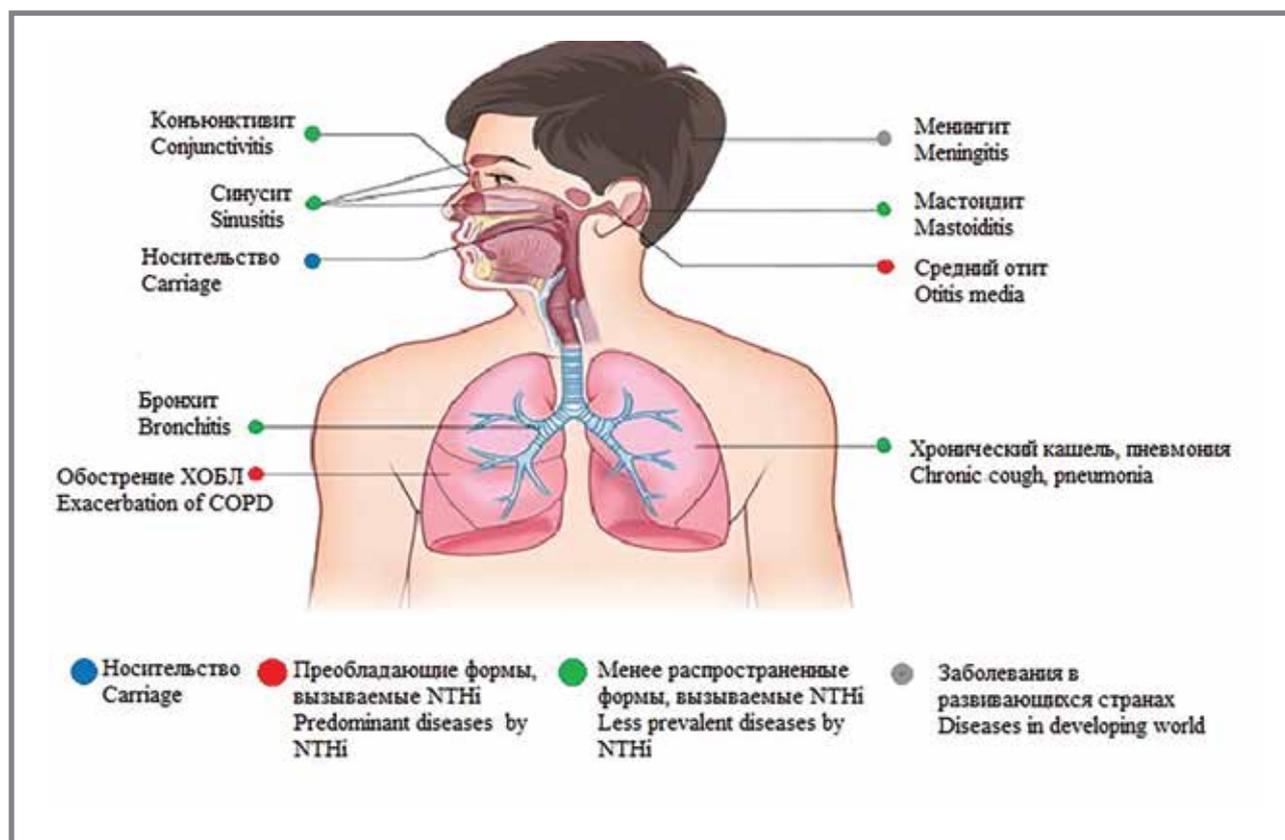


Рисунок 2. Клинические проявления заболеваний, вызванных NTHi [32]

Figure 2. Clinical manifestations of diseases caused by NTHi [32]



Заболеваемость инвазивными формами гемифильной инфекции существенно изменилась

в результате широко распространенной иммунизации детей конъюгированными вакцинами Hib.

До внедрения вакцин Hib штаммы NTHi были незначительной причиной инвазивных заболеваний в основном среди взрослых. В настоящее время доминирующий серотип в странах с высоким охватом вакцинации против Hib-инфекции, вызывающий инвазивные формы гемофильной инфекции, был изменен с Hib на некапсульный штамм NTHi [34]. Инвазивная болезнь NTHi встречается во всех возрастных группах и составляет 77% всех зарегистрированных инвазивных случаев, вызванных Hi в Европе [36]. По клиническим формам на NTHi приходится большинство случаев септицемии (81,1%), менингита (61,7%) и пневмонии (82,2%). Примечательно, что болезнь, вызванная NTHi, имеет самый высокий уровень летальности (12%) по сравнению с капсульными типами [36]. В большинстве исследований не было зарегистрировано четких доказательств замены серотипа, хотя некоторые исследования это подтвердили [36,37]. В ежегодном эпидемиологическом отчете Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) за 2014 г. отмечен рост выявления инвазивных изолятов NTHi, однако данных пока недостаточно, чтобы сделать выводы о смене доминирующего серотипа Hi [36,38,39].

Эффективная вакцина против NTHi в настоящее время недоступна. У штаммов NTHi отсутствует полисахаридная капсула, патогенез заболевания связан с несколькими факторами вирулентности, такими как липоолигосахарид (LOS), адгезины, другие поверхностные структуры, протеаза IgA и, возможно, образование биопленки при хронических и рецидивирующих инфекциях дыхательных путей [40,41].

Причины роста числа инвазивных не-Hib Hi-инфекций до конца не ясны, но предполагается, что определенную роль в этом играют улучшенная диагностика и более высокая заболеваемость среди пациентов с сопутствующими заболеваниями. *Haemophilus influenzae* type f (Hif), к примеру, связан с тяжелыми случаями некротизирующего фасциита, которые встречаются эпизодически [42]. Более того, в некоторых коренных популяциях, принадлежащих к таким географическим областям, как Онтарио и Аляска, Hia является основным этиологическим агентом тяжелого Hia-заболевания (до 50%) [43]. В этой связи была начата разработка конъюгированной вакцины на основе полисахарида против Hia для купирования распространения инфекции в этих сообществах [44]. Только в течение последних двух десятилетий в литературе начали накапливаться сообщения о Hia, как о причине серьезного заболевания. Самая высокая заболеваемость инвазивной Hia была зарегистрирована в географических районах, населенных коренными народами Северной Америки, таких как Северная Канада и Аляска [45]. В последнее время все больше и больше случаев Hia-инфекции наблюдается в других частях США, в основном среди детей раннего возраста. Появление Hia как причины

инвазивного заболевания в эпоху повсеместной иммунизации против Hib, по-видимому, могло быть результатом элиминации Hib из его естественной экологической ниши [46].

Однако риски, связанные с заменой штамма, намного ниже рисков, связанных с отказом от плановой вакцинации против Hib. Это еще раз подчеркивает важность постоянного эпиднадзора за гемофильной инфекцией, чтобы сформулировать оперативные стратегии профилактики. В этом отношении разработка новых вакцин против штаммов *H. influenzae*, отличных от b, должна быть приоритетной задачей, особенно с учетом того, что соответствующие коэффициенты летальности могут быть выше, чем для Hib-инфекции [47].

#### Антибиотикорезистентность штаммов Hi

Лечение тяжелых, длительных и рецидивирующих Hi-инфекций зависит от выбора эффективных антибиотиков. Пенициллины или цефалоспорины часто являются антибиотиками первой линии для эмпирического лечения [48]. Вызывает озабоченность, что рост резистентности к бета-лактамам, кроме того, ВОЗ включила Hi в число 12 приоритетных патогенов, требующих углубленного изучения и против которых необходима разработка новых антибиотиков [49]. Снижение чувствительности или резистентности к бета-лактамам у Hi происходит, главным образом, за счет двух хорошо охарактеризованных механизмов: (1) переносимые бета-лактамазы, чаще всего blaTEM-1, вызывающие устойчивость к пенициллинам, или (2) аминокислотные замены в транспептидазном домене пенициллин-связывающего белка 3 (PBP3), кодируемого геном *ftsI*, которые могут влиять на чувствительность ко всем бета-лактамам. Выделение изолятов с опосредованной PBP3 резистентностью (далее обозначаемые как «rPBP3») увеличивается во всем мире.

Учитывая тенденцию к увеличению устойчивости к антибиотикам, возможности лечения *H. influenzae* становятся все более ограниченными. *H. influenzae* делит свою нишу со *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* в носоглотке, тремя из четырех основных патогенов (наряду с *Pseudomonas aeruginosa*), вызывающих ХОБЛ, и тремя ведущими патогенами, вызывающими острый наружный отит [50]. Подобно успеху вакцины Hib, основные болезнетворные серовары *S. pneumoniae* успешно контролировались несколькими вакцинами, но в последнее время наблюдается увеличение количества сероваров, на которые не действуют имеющиеся вакцины, а также рост резистентности к антибактериальным препаратам, включая пенициллин и макролиды [51].

Штаммы NTHi не включены в основные программы эпиднадзора за резистентностью к антибактериальным препаратам. Вероятно, это связано с тем, что большинство случаев NTHi легко

поддается лечению, однако наблюдается тревожный рост резистентности к бета-лактамам и другим классам антибактериальных препаратов. Популяция NTHi гетерогенна по структуре и изменчива, возможен обмен детерминантами устойчивости как внутри вида, так и между родственными видами [52].

Имеются данные о чувствительности назофарингеальных штаммов Hi, выделенных у здоровых детей, посещающих дошкольные образовательные коллективы Москвы, г. Смоленска и г. Ярцево. [53]. Уровень носительства составил 44%. Резистентность гемофильной палочки, включая штаммы с промежуточным уровнем устойчивости, составила: к ампициллину – 2,1%, к амоксициллину/клавуланату – 0,6%, к цефаклору – 0,6%, к ко-тримоксазолу – 20,9%. Ввиду высокой частоты устойчивости гемофильной палочки к ко-тримоксазолу использование его в амбулаторной практике для лечения инфекций дыхательных путей необходимо ограничить.

Доказана роль Hib и пневмококковой конъюгированной вакцин в сокращении использования антибиотиков и сокращении антибиотикорезистентности [48]. С начала 1970-х годов наблюдался устойчивый рост резистентности Hib к бета-лактамам антибиотикам с помощью экспрессии бета-лактамаз и/или, в меньшей степени, модифицированных RVPs. Одно исследование глобального наблюдения показало, что 16,6% всех штаммов Hib во всем мире синтезировали бета-лактамазу с большими вариациями между странами [54]. Эта картина резко изменилась после внедрения конъюгированной вакцины Hib. Случаи заболевания резко сократились после введения рутинного использования конъюгированных вакцин Hib, что также привело к значительному снижению штаммов, продуцирующих бета-лактамазу [35].

На базе российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ) была изучена чувствительность 103 инвазивных штаммов гемофильной палочки к 3 антибактериальным препаратам диффузным методом E-тестов. Штаммы были выделены в 2004–2019 гг. Устойчивые к ампициллину штаммы составили 10% (10 штаммов, из которых 8 выделены из ликвора, 2 – из крови). Все они продуцировали фермент бета-лактамазу и могут быть охарактеризованы как BLPAR (штаммы, резистентные к ампициллину и продуцирующие бета-лактамазу). Все устойчивые к ампициллину штаммы относились к серотипу b (серотип одного штамма не устанавливали), биотипам II (7 штаммов) и VII (3 штамма). К хлорамфениколу из общего количества исследованных штаммов устойчивыми оказались 7 штаммов (7%). Все штаммы были чувствительны к цефтриаксону, с МПК < 0,016–0,002. После 2013 г. отмечено снижение числа резистентных штаммов *H. influenzae* и повышение МПК ампициллина

и хлорамфеникола, вероятно, на фоне введения вакцинации в группах риска в 2011 г.

### Заболелаемость Hi в РФ

Сложность эпидемиологического надзора за гемофильной инфекцией имеет несколько причин: неадекватность методик, применяемых в микробиологических лабораториях, недостаточный контроль качества; отсутствие простых, быстрых и доступных методик этиологической расшифровки; высокая частота применения антибиотиков еще до забора проб для бактериологической диагностики [55]. С 20.12.2021 г. в Национальный календарь профилактических прививок включена вакцинация против Hib [56]. С 2011 г. введена вакцинация против Hib детям в группах риска: с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающими иммуносупрессивную терапию; рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; с ВИЧ-инфекцией; детям, находящимся в домах ребенка.

Данные по распространенности заболеваний, вызванных Hi, в РФ ограничены. В исследовании, опубликованном в 2005 г., приводятся данные заболеваемости гемофильной инфекцией с октября 1999 г. по сентябрь 2000 г., было зарегистрировано 246 случаев бактериальных менингитов, из которых только 16% было вызвано Hib. Заболеваемость Hib за этот же период составила 5,7 на 100 тыс. детей до 5 лет [57], в других публикациях – 16,9 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет [58,59].

На основании информационно-аналитических обзоров РЦБМ за 2010–2021 гг., информационно-аналитического письма №02/12355-2022-27 от 10.06.2022 г. «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации», а также данных исследования «Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации» [60], гемофильная палочка является одним из основных возбудителей бактериальных менингитов. В структуре заболеваемости в Российской Федерации *H. influenzae* занимает третье место после менингококка и пневмококка. С 2010 г. по 2021 г. в РФ было зарегистрировано 1383 случая бактериального менингита, вызванного Hi. Заболеваемость колебалась от 0,07 до 0,1 на 100 тыс. населения, значительно снизившись в 2020 г. (до 0,03 на 100 тыс. населения).

По-видимому, это снижение связано с введением карантинных мероприятий и разрывом механизма передачи гемофильной инфекции. Аналогичные данные приведены в статье Brueggemann A.V., et al. (2021), где было показано, что в начале 2020 г. заболеваемость инвазивными заболеваниями, вызванная *S. pneumoniae*,

*H. influenzae* и *N. meningitidis*, резко снизилась в ряде стран по сравнению с 2018 г. и 2019 г. Снижение соответствовало началу пандемии COVID-19 [61]. В РФ в 2021 г. (после пандемии) заболеваемость менингитом, вызванным *Hi*, выросла в группе детей до 5 лет с 0,04 до 0,06 на 100 тыс. контингента. Заболеваемость в группе детей до 5 лет была выше общероссийской, достигая 0,15 на 100 тыс. детей до 5 лет в 2011 г.. В 2020 г. произошло снижение заболеваемости в этой возрастной группе – 0,04 на 100 тыс. детей до 5 лет (рис. 3) [60].

Менингиты, вызванные *Hi*, по большей части регистрировались у детей до 5 лет (84,3% по данным РЦБМ) и заняли второе место по частоте выявляемости, уступив лишь менингококковой инфекции (рис. 4) [60].

В возрастной группе 0–5 лет чаще болели дети до года и первого года жизни, из них 69% детей относились к неорганизованным, т.е. не посещающим детские дошкольные учреждения, 31% – к организованным.

Наибольшее количество случаев регистрировалось в мае–июне и сентябре–октябре, 80% – среди городских жителей; 57% заболевших были мужского пола и 43% – женского.

В группе детей до года была самая высокая летальность – 11,7%. Показатель летальности в группе старше 65 лет является недостоверным в связи с малым количеством наблюдений (рис. 5) [60].

Показатель летальности колебался в значениях 2,3% в 2010 г. до 12,5% в 2020 г., увеличившись до 15% в 2021 г. Средний показатель летальности за двенадцатилетний период составил 8,7%.

Изучение серотиповой характеристики 93 российских инвазивных штаммов *Hi* продемонстрировало принадлежность их подавляющего большинства к серотипу b (89 из 93 – 96%).

### Заключение

В этиологической структуре бактериальных менингитов, зарегистрированных в РФ среди детей до 5 лет, *Hi*-менингит занимает второе место после менингококковой инфекции. Заболеваемость *Hi*-менингитом в РФ за период 2010–2021 гг. не имеет тенденции к росту или снижению.

Внедрение массовой вакцинации против *Hib* во всем мире является одним из самых успешных примеров борьбы с *Hib*-инфекцией, но еще не достигнута конечная цель – ликвидация инвазивной *Hib*-инфекции. Ввиду того, что вакцинация против *Hib* проводится более чем в 90% стран мира, усилия по ликвидации *Hib*-инфекции должны быть сосредоточены на повышении охвата вакцинацией с особым акцентом на уменьшение недоверия к вакцинации. Непрерывное наблюдение за заболеваемостью и носительством *Hib* имеет первостепенное значение для прогнозирования и своевременного предотвращения повторного возникновения болезни в будущем. После успеха в борьбе с заболеваниями,

**Рисунок 3. Показатели заболеваемости бактериальным менингитом, вызванным *Hi*, в РФ (2010–2021 гг.) [60]**  
**Figure 3. Incidence rates of *Hi*-induced bacterial meningitis in the Russian Federation (2010–2021) [60]**

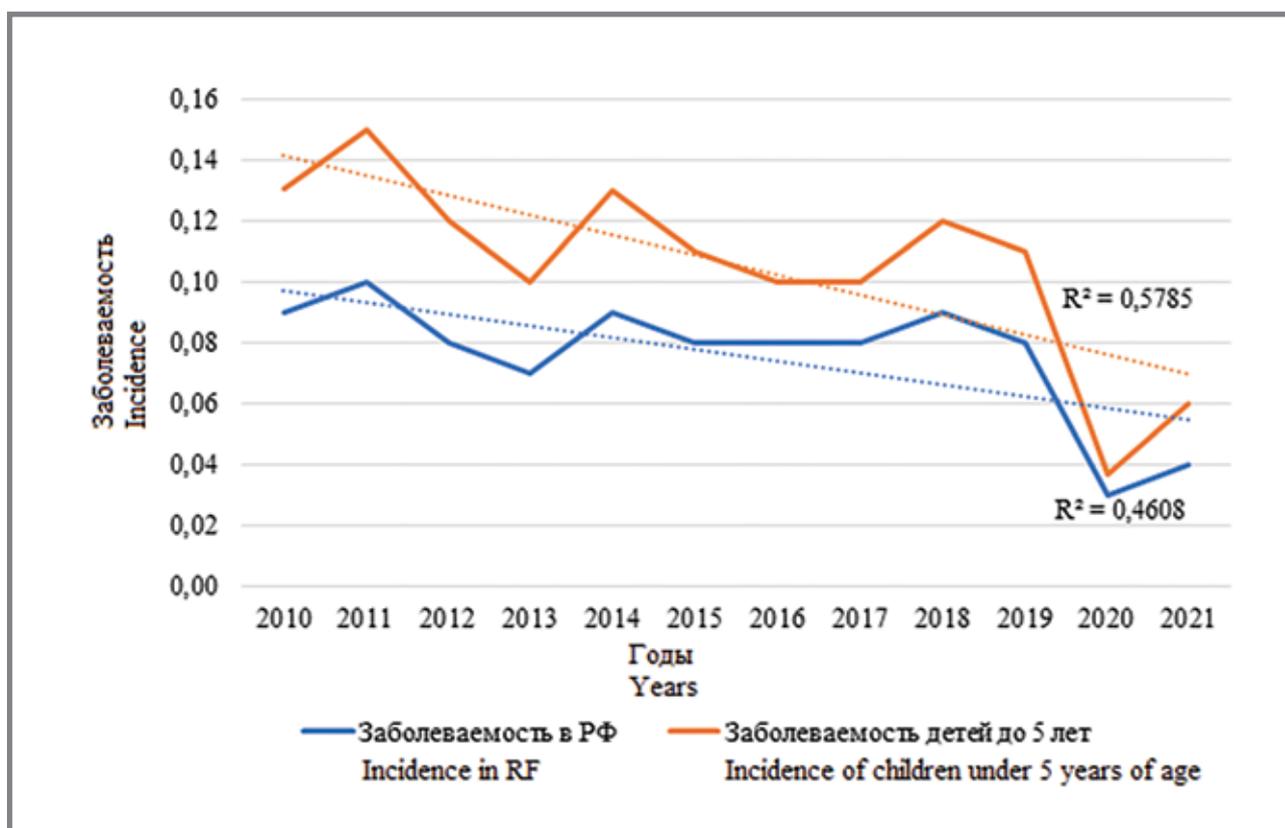


Рисунок 4. Этиологическая доля возбудителей гнойных бактериальных менингитов среди детей до 5 лет в РФ (2010–2021 гг.) [60]

Figure 4. Etiological proportion of pathogens of purulent bacterial meningitis among children under 5 years of age in the Russian Federation (2010–2021) [60]

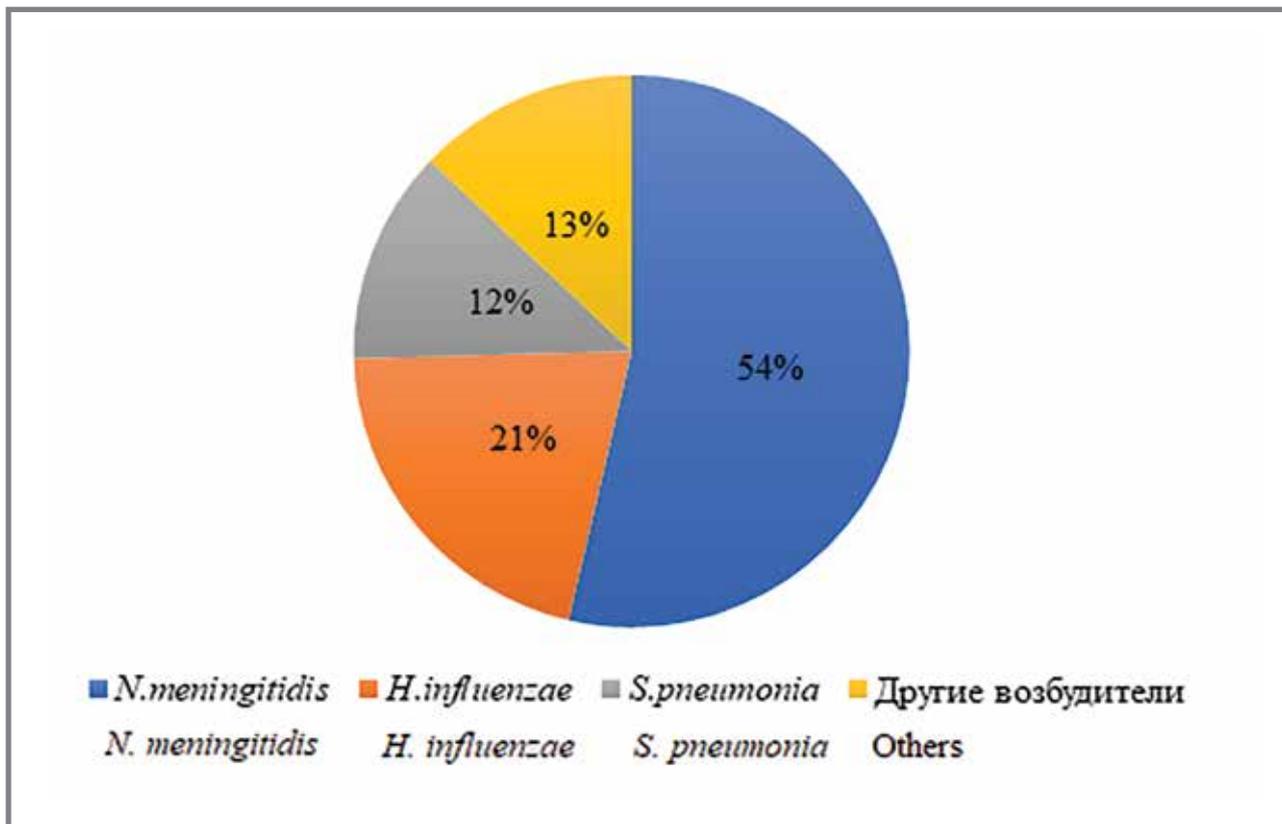
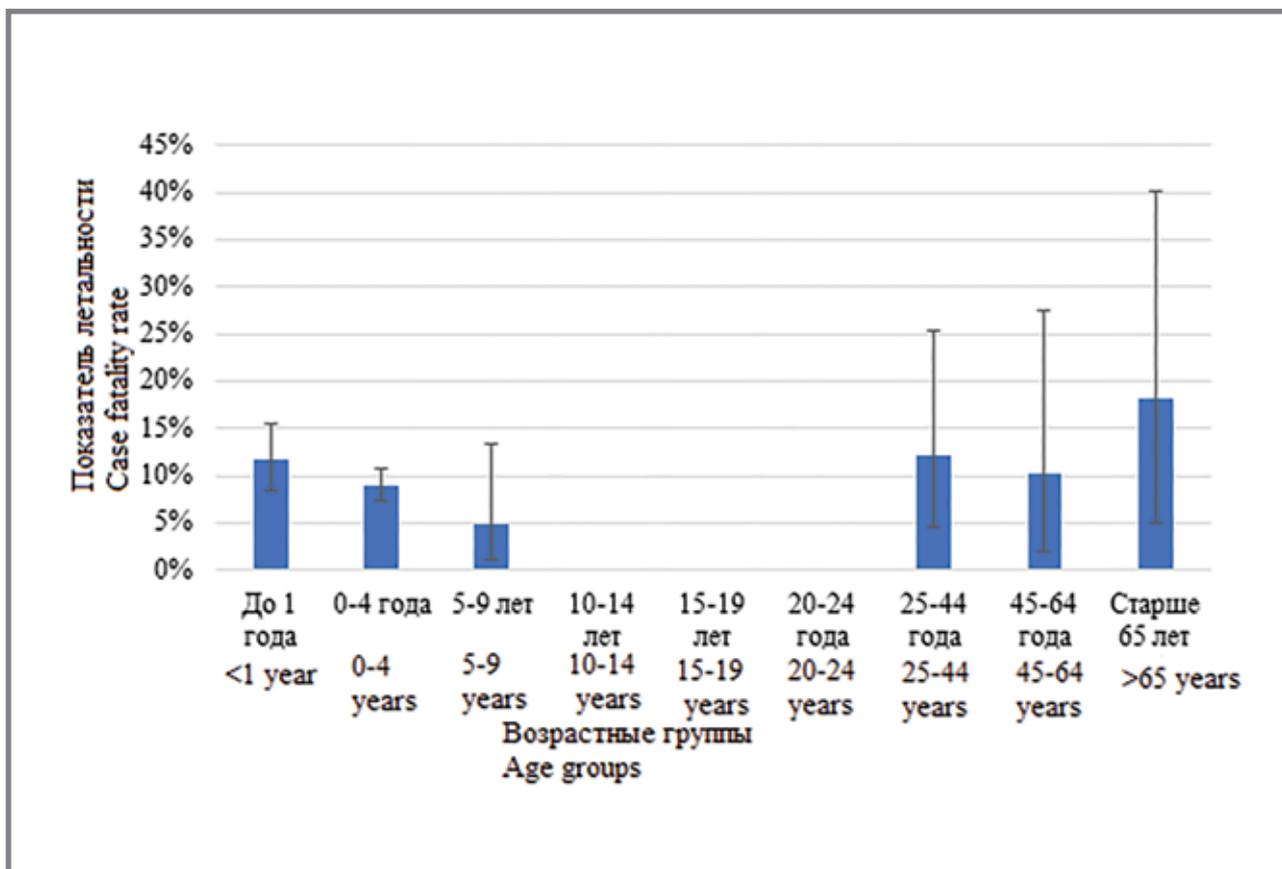


Рисунок 5. Показатель летальности от бактериального менингита, вызванного Hi (2010–2021 гг.) [60]

Figure 5. Mortality rate from bacterial meningitis caused by Hi (2010–2021) [60]



вызванными Hib, будущие усилия также должны быть сосредоточены на профилактике всех типов заболеваний, вызываемых Hi. На сегодняшний день не существует лицензированных вакцин против NTHi или Nia, которые стали более актуальными в условиях снижения заболеваемости Hib.

Перспективным представляется продолжение мониторинга инвазивной Hi-инфекции

на территории Российской Федерации в условиях начатой программы вакцинации детского населения против гемофильной инфекции в рамках Национального календаря прививок, а также организация мониторинга серотиповой характеристики Hi с использованием молекулярно-генетических методов исследования.

## Литература

1. WHO. WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines // *Wkly Epidemiol Rec*. 2006. Vol. 81. P. 445–52.
2. Edmond K, Clark A, Korczak V.S., et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis*. 2010. Vol. 10, N5. P. 317–28.
3. Nanduri S, Sutherland A., Gordon L., et al. Haemophilus influenzae type b vaccines, in Plotkin's Vaccines. 7th edition. Elsevier: Philadelphia, US.
4. Heath P.T. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: A review of efficacy data // *Pediatr Infect Dis J*. 1998. Vol. 17, N9 Suppl. P. 117–122
5. Mulholland E.K., Adegbola R.A., Gambian T. Haemophilus influenzae type b vaccine trial: what does it tell us about the burden of Haemophilus influenzae type b disease? // *Pediatr Infect Dis J*. 1998. Vol. 17, N9 Suppl. P. 123–125.
6. Eskola J, Ward J, Dagan R., et al. Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus pertussis containing acellular pertussis // *Lancet*. 1999. Vol. 354, N9195. P. 2063–2068.
7. Kalies H., Verstraeten T., Grote V., et al. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/H. influenzae type b combination vaccines in Germany // *Pediatr Infect Dis J*. 2004. Vol. 23, N10. P. 944–950.
8. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b: Клинические рекомендации. Педиатрия. 2020. Том 1. С. 15–21.
9. Whittaker R., Economopoulou A., Dias J.G., et al. Epidemiology of Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 2007–2014 // *Emerging infectious diseases*. 2017. Vol. 23, N3. P. 396–404.
10. 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. Vol. 13, N2. P. 302–317.
11. World Health Organization. Haemophilus influenzae type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. 2002. Доступно по: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67572/WHO\\_V-B\\_02.18\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67572/WHO_V-B_02.18_eng.pdf). Ссылка активна на 03.08.2023.
12. Progress introducing Haemophilus influenzae type b vaccine in low-income countries, 2004–2008 // *Wkly Epidemiol Rec*. 2008. Vol. 83, N7. P. 61–67.
13. International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIEW-hub. Доступно на: [www.view-hub.org](http://www.view-hub.org). Ссылка активна на 03.08.2023.
14. Nanduri S.A., Sutherland A.R., Gordon L.K., et al. Haemophilus influenzae type b vaccines. In: Plotkin's Vaccines. Elsevier; 2018. p. 301–318. e310.
15. Walls T., Cho V., Martin N., et al., Vaccine impact on long-term trends in invasive bacterial disease in New Zealand children // *Pediatr Infect Dis J*. 2018. Vol. 37, N10. P. 1041–1047.
16. Martinelli D., Azzari C., Bonanni P., et al. Impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination on hospitalization for invasive disease in children fifteen years after its introduction in Italy // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, N46. P. 6297–6301.
17. Soeters H.M., Blain A., Pondo T., et al., Current epidemiology and trends in invasive Haemophilus influenzae disease-United States, 2009–2015 // *Clin Infect Dis*. 2018. Vol. 67, N6. P. 881–889.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report. Emerging Infections Program Network. In: Haemophilus influenza. 2017. Доступно по: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/hib17.html>. Ссылка активна на 03.08.2023.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC. Annual epidemiological report for 2017. In: Haemophilus influenzae. Stockholm: ECDC; 2019. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2017.pdf>. Ссылка активна на 03.08.2023.
20. Wang S., Tafalla M., Hanssens L., et al. A review of Haemophilus influenzae disease in Europe from 2000–2014: challenges, successes and the contribution of hexavalent combination vaccines // *Expert Rev Vaccines*. 2017. Vol. 16, N11. P. 1095–1105.
21. Dey A, Knox S, Wang H, et al. Summary of national surveillance data on vaccine preventable diseases in Australia, 2008–201 // *Commun Dis Intell Q Rep*. 2016. Vol. 40(Suppl). P. S1–70
22. Zaman S.M., Howie S.R., Ochoye M., et al. Impact of routine vaccination against Haemophilus influenzae type b in The Gambia: 20 years after its introduction // *J Glob Health*. 2020. Vol. 10, N1. P. 010416.
23. Hammit L.L., Crane R.J., Karani A., et al. Effect of Haemophilus influenzae type b vaccination without a booster dose on invasive H influenzae type b disease, nasopharyngeal carriage, and population immunity in Kilifi, Kenya: a 15-year regional surveillance study // *Lancet Glob Health*. 2016. Vol. 4, N3. P. e185–194.
24. Suga S., Ishiwada N., Sasaki Y., et al., A nationwide population-based surveillance of invasive Haemophilus influenzae diseases in children after the introduction of the Haemophilus influenzae type b vaccine in Japan // *Vaccine*. 2018. Vol. 36, N38. P. 5678–5684.
25. Thoon K.C., Tee N.W., Chew L., et al. Near disappearance of childhood invasive Haemophilus influenzae type b disease in Singapore // *Vaccine*. 2014. Vol. 32, N44. P. 5862–5865.
26. Slack M., Esposito S., Haas H., et al. Haemophilus influenzae type b disease in the era of conjugate vaccines: critical factors for successful eradication // *Expert Review of Vaccines*. 2020. Vol. 19, N10. P. 903–917.
27. Blain A., MacNeil J., Wang X., et al. Invasive Haemophilus influenzae disease in adults ≥65 years, United States, 2011 // *Open Forum Infect Dis*. 2014. Vol. 1, N2. P. ofu044.
28. Cox A.D., Barreto L., Ulanova M., et al. Developing a vaccine for Haemophilus influenzae serotype a: proceedings of a workshop // *Can Commun Dis Rep*. 2017. Vol. 43, N5. P. 89–95.
29. Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from Haemophilus influenzae and prospects for Streptococcus pneumoniae // *Emerg Infect Dis*. 1999. Vol. 5. P. 336–45.
30. Weinberger D.M., Malley R., Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination // *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 1962–73.
31. Venezia R.A., Robertson R.G. Bactericidal substance produced by Haemophilus influenzae b // *Can J Microbiol*. 1975. Vol. 21. P. 1587–94.
32. Bakletz L.O., Novotny L.A. Nontypeable Haemophilus influenzae (NTHi) // *Trends in Microbiology*. 2018. Vol. 26, N8. P. 727–728.
33. Mohle-Boetani J.C., Ajello G., Breneman E., et al. Carriage of Haemophilus influenzae type b in children after widespread vaccination with conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines // *Pediatr Infect Dis J*. 1993. Vol. 12. P. 589–93.
34. Puig C., Martí S., Fleites A., et al. Oropharyngeal colonization by nontypeable Haemophilus influenzae among healthy children attending day care centers // *Microb Drug Resist*. 2014. Vol. 20. P. 450–5.
35. Adam H.J., Richardson S.E., Jamieson F.B., et al. Changing epidemiology of invasive Haemophilus influenzae in Ontario, Canada: Evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination // *Vaccine*. 2010. Vol. 28. P. 4073–8.
36. European Centre for Disease Prevention and Control Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012 Stockholm: ECDC; 2015. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Surveillance%20of%20IBD%20in%20Europe%202012.pdf>. Ссылка активна на 03.08.2023.
37. MacNeil J.R., Cohn A.C., Farley M., et al. Current epidemiology and trends in invasive Haemophilus influenzae disease-United States, 1989–2008 // *Clin Infect Dis*. 2011. Vol. 53. P. 1230–6.
38. Berndsen M.R., Erlendsdóttir H., Gottfredsson M. Evolving epidemiology of invasive Haemophilus infections in the post-vaccination era: results from a long-term population-based study // *Clin Microbiol Infect*. 2012. Vol. 18. P. 918–23;
39. Cerquetti M., Giuffrè M. Why we need a vaccine for non-typeable Haemophilus influenzae // *Hum Vaccin Immunother*. 2016. Vol. 12, N9. P. 2357–61.

40. Rao V.K., Krasan G.P., Hendrixson D.R., et al. Molecular determinants of the pathogenesis of disease due to non-typable *Haemophilus influenzae* // *FEMS Microbiol Rev*. 1999. Vol 23. P. 99–129.
41. Erwin A.L., Smith A.L. Nontypeable *Haemophilus influenzae*: understanding virulence and commensal behavior // *Trends Microbiol*. 2007. Vol. 15. P. 355–62.
42. Resman F., Svensjo T., Unal C., et al. Necrotizing myositis and septic shock caused by *Haemophilus influenzae* type f in a previously healthy man diagnosed with an IgG3 and a mannose-binding lectin deficiency // *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011. Vol. 43, N11–12. P. 972–976.
43. Plumb I.D., Lacey K.D., Singleton R. et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Serotype a Infection in Children: Clinical Description of an Emerging Pathogen-Alaska, 2002–2014 // *The Pediatric infectious disease journal*. 2018. Vol. 37, N4. P. 298–303.
44. Cox A.D., Williams D., Cairns C. et al. Investigating the candidacy of a capsular polysaccharide-based glycoconjugate as a vaccine to combat *Haemophilus influenzae* type a disease: A solution for an unmet public health need // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, N45. P. 6129–6136
45. Bruce M.G., Zulz T., DeByle C., et al. *Haemophilus influenzae* serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983–2011 // *Emerg Infect Dis*. 2013. Vol. 19, N6. P. 932–7.57.
46. Takala A.K., Eskola J., Leinonen M., et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine // *J Infect Dis*. 1991. Vol. 164. P. 982–6.
47. Ladhani S., Ramsay M.E., Chandra M., et al. No evidence for *Haemophilus influenzae* serotype replacement in Europe after introduction of the Hib conjugate vaccine // *Lancet Infect Dis*. 2008. Vol. 8, N5. P. 275–276.
48. Tristram, S., Jacobs, M. R., Appelbaum, P. C. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* // *Clin. Microbiol. Rev*. 2007. Vol. 20. P. 368–389.
49. WHO. (2017). Who Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics are Urgently Needed Доступно на: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Ссылка активна на 03.08.2023
50. Cerquetti M., Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae* // *Hum Vaccin Immunother*. 2016. Vol. 12. P. 2357–2361.
51. Devine V.T., Cleary D.W., Jefferies J.M.C., et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era // *Vaccine*. 2017. Vol 35. P. 1293–1298.
52. Takala A.K., Eskola J., Leinonen M., et al. The return of Pfeiffer's bacillus: rising incidence of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* // *Microb Genom*. 2018. Vol. 4, N9. P. e000214.
53. Страчунский Л. С., Кречикова О. И., Решедько Г. К. Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов, Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2002. Т. 4, №1. С.33–41.
54. Hoban D., Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections // *J Antimicrob Chemother*. 2002. Vol. 50. P. 49–59.
55. Фролова Е. Я., Филатов В. Н. Эпидемиологический мониторинг и профилактика гемофильной инфекции типа b в Российской Федерации. Журнал инфектологии. Том 4, № 2. 2012. С.43–53.
56. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Доступно на: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331>. Ссылка активна на 03.08.2023.
57. Platonov A.E., Griffiths U.K., Voevko M.V., et al. Economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Moscow, Russian Federation // *Vaccine*. 2006. Vol. 24, N13. P. 2367–2376.
58. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом. Вопросы современной педиатрии. 2017. Том 16, №3. С.41–245.
59. Гришкина Л. Ю., Львова И. И., Трефилов И. Н. Особенности гнойной менингита, вызванного *Haemophilus influenzae* типа b, у детей // *Пермский медицинский журнал*. 2018. №5. С.32–35.
60. Королева М. А., Грицай М. И., Королева И. С. и др. Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: эпидемиология и вакцинопрофилактика. Здоровье населения и среда обитания – ЗНСО. 2022. Том 30, №12. С.73–80.
61. Brueggemann A.B., Jansen van Rensburg M.J., Shaw D., et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data // *Lancet Digit Health*. 2021. Vol. 3, N6. P.e360–e370.

## References

1. World Health Organization. WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81: 445–52.
2. Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317–28. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70048-7
3. Nanduri S, Sutherland A, Gordon L, et al. *Haemophilus influenzae* type b vaccines, in Plotkin's Vaccines. 7th edition. Elsevier: Philadelphia, US.
4. Heath PT. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: A review of efficacy data. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(9 Suppl):117–122. doi:10.1097/00006454-199809001-00005
5. Mulholland EK, Adegbola RA, Gambian T. *Haemophilus influenzae* type b vaccine trial: what does it tell us about the burden of *Haemophilus influenzae* type b disease? *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(9 Suppl):123–125. doi:10.1097/00006454-199809001-00006
6. Eskola J, Ward J, Dagan R, et al. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus pertussis containing acellular pertussis. *Lancet*. 1999;354(9195):2063–2068. doi:10.1016/S0140-6736(99)04377-9
7. Kalies H, Verstraeten T, Grote V, et al. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/*Haemophilus influenzae* type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/H. influenzae type b combination vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):944–950. doi:10.1097/01.inf.0000141743.74443.73
8. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b: Клинические рекомендации. *Pediatr*. 2020; 1:15–21. (In Russ).
9. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, et al. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(3):396–404. doi:10.3201/eid2303.161552
10. 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):302–317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
11. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. 2002. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67572/WHO\\_V-B\\_02.18\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67572/WHO_V-B_02.18_eng.pdf). Accessed: 03.08.2023.
12. Progress introducing *Haemophilus influenzae* type b vaccine in low-income countries, 2004–2008. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83(7):61–67.
13. International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIEW-hub. [www.view-hub.org](http://www.view-hub.org). Accessed: 03.08.2023.
14. Nanduri SA, Sutherland AR, Gordon LK, et al. *Haemophilus influenzae* type b vaccines. In: Plotkin's Vaccines. Elsevier; 2018. p. 301–318. e310.
15. Walls T, Cho V, Martin N, et al. Vaccine impact on long-term trends in invasive bacterial disease in New Zealand children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(10):1041–1047. doi: 10.1097/INF.0000000000002071
16. Martinelli D, Azzari C, Bonanni P, et al. Impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination on hospitalization for invasive disease in children fifteen years after its introduction in Italy. *Vaccine*. 2017;35(46):6297–6301. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.077
17. Soeters HM, Blain A, Pondo T, et al. Current Epidemiology and Trends in Invasive *Haemophilus influenzae* Disease-United States, 2009–2015. *Clin Infect Dis*. 2018;31;67(6):881–889. doi: 10.1093/cid/ciy187.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report. Emerging Infections Program Network. In: *Haemophilus influenzae*. 2017. Available at: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/hib17.html>. Accessed: 03.08.2023.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC. Annual epidemiological report for 2017. In: *Haemophilus influenzae*. Stockholm: ECDC; 2019. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2017.pdf>. Accessed: 03.08.2023.
20. Wang S, Tafalla M, Hanssens L, et al. A review of *Haemophilus influenzae* disease in Europe from 2000–2014: challenges, successes and the contribution of hexavalent combination vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(11):1095–1105. doi: 10.1080/14760584.2017.1383157
21. Dey A, Knox S, Wang H, Beard FH, et al. Summary of National Surveillance Data on Vaccine Preventable Diseases in Australia, 2008–2011. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2016;15(40):1–70.
22. Zaman SM, Howie SR, Ochoge M, et al. Impact of routine vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in The Gambia: 20 years after its introduction. *J Glob Health*. 2020;10(1):010416. doi: 10.7189/jogh.10.010416
23. Hammit LL, Crane RJ, Karani A, et al. Effect of *Haemophilus influenzae* type b vaccination without a booster dose on invasive H. influenzae type b disease, nasopharyngeal carriage, and population immunity in Kilifi, Kenya: a 15-year regional surveillance study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(3):e185–94. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00316-2
24. Suga S, Ishiwada N, Sasaki Y, et al. A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. *Vaccine*. 2018;36(38): 5678–5684. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.08.029
25. Thoon KC, Tee NW, Chew L, et al. Near disappearance of childhood invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Singapore. *Vaccine*. 2014;7;32(44):5862–5 doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.046.
26. Slack M, Esposito S, Haas H, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease in the era of conjugate vaccines: critical factors for successful eradication. *Expert Review of Vaccines*. 2020;19(10): 903–917. doi: 10.1080/14760584.2020.1825948

27. Blain A, MacNeil J, Wang X, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults  $\geq 65$  years, United States, 2011. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(2):ofu044. doi: 10.1093/ofid/ofu044
28. Cox AD, Barreto L, Ulanova M, Bruce MG, Tsang R; Conference contributors. Developing a vaccine for *Haemophilus influenzae* serotype a: Proceedings of a workshop. *Can Commun Dis Rep.* 2017;43(5):89–95. doi: 10.14745/ccdr.v43i05a02
29. Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(3):336–45. doi: 10.3201/eid0503.990304
30. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet.* 2011;378(9807):1962–73. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62225-8
31. Venezia RA, Robertson RG. Bactericidal substance produced by *Haemophilus influenzae* b. *Can J Microbiol.* 1975;21(10):1587–94. doi: 10.1139/m75-232
32. Bakaletz LO, Novotny LA. Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi). *Trends of Microbiology.* 2018;26(8):727–728. doi:https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.00133
33. Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Jul;12(7):589–93. doi: 10.1097/00006454-199307000-00009
34. Puig C, Marti S, Fleites A, et al. Oropharyngeal colonization by nontypeable *Haemophilus influenzae* among healthy children attending day care centers. *Microb Drug Resist.* 2014; 20:450–5 doi: 10.1089/mdr.2013.0186
35. Adam HJ, Richardson SE, Jamieson FB, et al. Changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* in Ontario, Canada: Evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. *Vaccine* 2010; 28:4073–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.075>
36. European Centre for Disease Prevention and Control Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012 Stockholm: ECDC; 2015. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Surveillance%20of%20IBD%20in%20Europe%202012.pdf>. Accessed: 03.08.2023.
37. MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, et al. Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease—United States, 1989–2008. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:1230–6. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir735>
38. Berndsen MR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Evolving epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* infections in the post-vaccination era: results from a long-term population-based study. *Clin Microbiol Infect.* 2012. 18:918–23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03700.x>
39. Cerquetti M, Giarfrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2357–61. doi: 10.1080/21645515.2016.1174354
40. Rao VK, Krasan GP, Hendrixson DR, et al. Molecular determinants of the pathogenesis of disease due to non-typable *Haemophilus influenzae*. *FEMS Microbiol Rev* 1999; 23:99–129. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.1999.tb00393.x>
41. Erwin AL, Smith AL. Nontypeable *Haemophilus influenzae*: understanding virulence and commensal behavior. *Trends Microbiol* 2007; 15:355–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2007.06.004>
42. Resman F, Svensjo T, Unal C, et al. Necrotizing myositis and septic shock caused by *Haemophilus influenzae* type f in a previously healthy man diagnosed with an IgG3 and a mannose-binding lectin deficiency. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2011;43(11–12), 972–976.
43. Plumb ID, Lacey KD, Singleton R, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Serotype a Infection in Children: Clinical Description of an Emerging Pathogen—Alaska, 2002–2014. *The Pediatric infectious disease journal.* 2018;37(4):298–303. doi: 10.1097/INF.0000000000001764
44. Cox AD, Williams D, Cairns C, et al. Investigating the candidacy of a capsular polysaccharide-based glycoconjugate as a vaccine to combat *Haemophilus influenzae* type a disease: A solution for an unmet public health need. *Vaccine.* 2017;27:35(45):6129–6136. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.055
45. Bruce MG, Zulz T, DeByle C, et al. *Haemophilus influenzae* serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983–2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(6):932–7. doi: 10.3201/eid1906.121805.
46. Takala AK, Eskola J, Leinonen M, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 1991;164:982–6 doi: 10.1093/infdis/164.5.982
47. Ladhani S, Ramsay ME, Chandra M, et al. No evidence for *Haemophilus influenzae* serotype replacement in Europe after introduction of the Hib conjugate vaccine. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(5):275–276. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70078-1
48. Tristram, S., Jacobs, M. R., Appelbaum, P. C. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007;20,368–389. doi: 10.1128/CMR.00040-06
49. WHO. (2017). Who Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics are Urgently Needed Available at: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Accessed: 03.08.2023.
50. Cerquetti M, Giarfrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:2357–2361. doi: 10.1080/21645515.2016.1174354
51. Devine VT, Cleary DW, Jefferies JMC, et al. The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine.* 2017;35:1293–1298. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.035.
52. Heinz E. The return of Pfeiffer's bacillus: Rising incidence of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Microb Genom.* 2018 Sep;4(9):e000214. doi: 10.1099/mgen.0.000214.
53. Stratchounski LS, Kretcikova OI, Reshedko GK, et al. Results of the Multicentre study of Nasopharyngeal Isolates of *Haemophilus influenzae* from Healthy Children in Day-Care Centers. *Clinical microbiology and antimicrobial therapy.* 2002; 4(1):33–41 (In Russ).
54. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:49–59. doi: 10.1093/jac/dkf810. PMID:12239228
55. Epidemiological Monitoring and Prevention of *Haemophilus influenzae* type b in the RF. Frolova EYa, Filatov VN. *Zhurnal infektologii.* 2012; 4(2): 73–83. 56. 12.2021 No. 1122n «On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for carrying out preventive vaccinations». (In Russ.) Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331>. Accessed: 03.08.2023.
57. Platonov AE, Griffiths UK, Voejkova MV, et al. Economic evaluation of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Moscow, Russian Federation. *Vaccine.* 2006;24(13):2367–2376. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.11.054>.
58. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. *Haemophilus influenzae* infection in children during sporadic morbidity: clinical cases with different (favorable or fatal) outcomes. *Current Pediatrics.* 2017;16(3):241–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1735>
59. Grishkina LYu, Lvova II, Trefilov IN, et al. Characteristic features of type b *haemophilus influenzae* caused purulent meningitis in children. *Perm medical journal.* 2018;35(5):32–35.
60. Koroleva M.A., Gritsay M.I., Koroleva I.S., et al. Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation: Epidemiology and Immunization. *Public Health and Life Environment – PH&LE.* 2022;30(12):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.35627/2022-30-12-73-80>
61. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health.* 2021 Jun;3(6):e360–e370. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7.

## Об авторах

- **Мария Игоревна Грицай** – к. м. н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (910) 145-10-98, maria-griz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6288-9074.
- **Мария Александровна Королева** – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (916) 363 82 48, korolevamar389@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2714-1191.
- **Ирина Станиславовна Королева** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и бактериальных менингитов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. irina-korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X.

Поступила: 08.08.2023. Принята к печати: 02.11.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Maria I. Gritsay** – Cand. Sci. (Med.), researcher at the laboratory of the epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Federal State Budget Scientific Research Institute for Health and Consumer Rights Protection and Human Welfare, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (910) 145-10-98, maria-griz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6288-9074.
- **Maria A. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of the epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Federal State Budget Scientific Research Institute for Health and Consumer Rights Protection and Human Welfare, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (916) 363 82 48, korolevamar389@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2714-1191.
- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Federal State Budget Scientific Research Institute for Health and Consumer Rights Protection and Human Welfare, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. irina-korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X.

Received: 08.08.2023. Accepted: 02.11.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.