## СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА b**

**У ДЕТЕЙ**

**Главный внештатный специалист педиатр Минздрава России Академик РАН**

**А.А. Баранов**

**Главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Минздрава России**

**Член-корреспондент РАН Л.С. Намазова-Баранова**

**2015 г.**

**Оглавление**

[МЕТОДОЛОГИЯ 4](#_TOC_250009)

[ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ 7](#_TOC_250008)

[ПАТОГЕНЕЗ 7](#_TOC_250007)

[ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ 7](#_TOC_250006)

[ДИАГНОСТИКА 9](#_TOC_250005)

[ПРОФИЛАКТИКА 10](#_TOC_250004)

Специфическая профилактика 10

Характеристика вакцин против гемофильной инфекции типа b 10

[Показания к проведению вакцинации 16](#_TOC_250003)

[Пациенты, относящиеся к группе риска 16](#_TOC_250002)

Противопоказания к проведению вакцинации Ошибка! Закладка не определена.

[Возможность одновременной вакцинации с другими вакцинами 18](#_TOC_250001)

[Поствакцинальные реакции 19](#_TOC_250000)

Неспецифическая профилактика **Ошибка! Закладка не определена.**

*Мероприятия в очаге гемофильной инфекции типа b* **Ошибка! Закладка не определена.**

## Сокращения

Hib – *Haemophilus influenzae* типа b PRP - полирибозилрибитолфосфата СМЖ – спинномозговая жидкость

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

АКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина ИПВ – инактивированная полиомиелитная вакцина

ОПВ – оральная полиомиелитная вакцина

БЦЖ (Bacillus Calmette—Guérin, BCG) - вакцина против туберкулеза ЦНС – центральная нервная система

ОРЗ – острое респираторное заболевание ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

### Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союз педиатров России на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2015г.

**Рабочая группа:**

**Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.**

# МЕТОДОЛОГИЯ

При разработке КР соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Степень достоверности рекомендаций** | Соотношение риска и преимуществ | Методологическое качество имеющихся доказательств | Пояснения по применению рекомендаций |
| **1А**  **Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества** | Польза отчетливо превалирует над  рисками и  затратами, либо наоборот | Непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме.  Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска. | Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у  преимущественного количества пациентов без каких- либо изменений и исключений |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1В**  **Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества** | Польза отчетливо превалирует над  рисками и  затратами, либо наоборот | Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее. | Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев |
| **1С**  **Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества** | Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и  затратами, либо наоборот | Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная. | Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества. |
| **2А**  **Рекомендация низкой силы, основанная на доказательствах высокого качества** | Польза сопоставима с возможными рисками и  затратами | Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными.  Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска. | Слабая рекомендация.  Выбор наилучшей тактики будет  зависеть от  клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений. |
| **2В**  **Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества** | Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность. | Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме.  Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее. | Слабая рекомендация.  Альтернативная тактика в  определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2С**  **Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества** | Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и  осложнениями. | Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная. | Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени. |

### Методы, использованные для анализа доказательств:

* Обзоры опубликованных мета-анализов;
* Систематические обзоры с таблицами доказательств.

### Описание методов, использованных для анализа доказательств

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

### Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

### Метод валидации рекомендаций

* Внешняя экспертная оценка
* Внутренняя экспертная оценка

### Описание метода валидации рекомендаций

Представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомлены педиатры, которые указали на доходчивость изложения и их важность, как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы и, в случае необходимости, вносились поправки в клинические рекомендации.

### Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

### Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, Исполкома СПР и членов профильной комиссии в феврале 2015 года.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Возбудитель инфекции - *Haemophilus influenzae* - относится к семейству *Pasteurellaceae* и представляет собой маленькие (1 х 0,3 мкм) грамотрицательные полиморфные, неподвижные, неспорообразующие палочки и/или коккобациллы. Различают капсулообразующие (капсулированные) и не образующие капсул (бескапсульные) штаммы гемофильной палочки. Они являются факультативными анаэробами и чрезвычайно требовательны к условиям культивирования: растут на

«шоколадном» агаре с обязательным содержанием двух основных факторов роста - гемина (термостабильный фактор X) и никотинамидадениндинуклеотида (термолабильный фактор V) в строго определенных количествах. Факторы X и V находятся в крови (отсюда название рода «*Haemophilus*» - «любящие кровь»). Потребность бактерий в факторах X и V является важным критерием для внутривидовой идентификации *Haemophilus influenzae*.

Гемофильная палочка является представителем нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей человека. Частота носительства этих бактерий среди здоровых людей может превышать 70% (в среднем, варьирует от 5 до 80%) и зависит от возраста человека, его окружения, географических и климатических условий, времени года. Вместе с тем, установлено, что *Haemophilus influenzae* часто бывают возбудителями среднего отита, синусита, конъюнктивита, а также бронхолегочных заболеваний.

Капсулированные штаммы *Haemophilus influenzae* могут быть подразделены на 6 серотипов в зависимости от антигенных свойств капсулы: a, b, c, d, e, f. Наличие капсулы имеет большое клиническое значение, так как она является основным фактором вирулентности. Кроме того, выработка протективных специфических антител в ходе развития инфекционного процесса или здорового носительства, а также в результате вакцинации, происходит именно в отношении антигенов полисахаридной оболочки возбудителя. Большинство инвазивных инфекций вызывается штаммами *H.influenzae* типа b (*Hib*). Капсула *Hib* состоит из полирибозилрибитолфосфата (PRP), определяющего более высокую вирулентность микроорганизма по сравнению с другими капсульными типами, так как защищает микроорганизм от фагоцитоза, опсонизации и комплемент - опосредованного лизиса.

### ПАТОГЕНЕЗ

Гемофильная палочка типа b является патогеном исключительно для человека. Его передача происходит воздушно-капельным путем или при контакте с инфицированным материалом, как от бессимптомных носителей, так и от больных, но контагиозность невелика, в связи с чем заболевание не носит эпидемического характера.

Бактерия локализуется на слизистой носоглотки, и большинство носителей не имеют никаких клинических проявлений и могут распространять инфекцию воздушно- капельным путем. Только у небольшого числа лиц, контактировавших с возбудителем, в дальнейшем развиваются клинические проявления болезни. Именно носители являются важным источником распространения возбудителя.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ

Инфекция, вызываемая гемофильной палочкой типа b, широко распространена в мире [1]. Так, до введения вакцинации против гемофильной инфекции типа b частота заболеваний этой этиологии у детей до 5 лет достигала в США 60 – 130 на 100 000 детей, в Австралии - 53, в Шотландии – 25,5 [2, 3, 4]. Гемофильная инфекция в спектре возбудителей острого гнойного менингита составляла, по различным оценкам, от 15,4 до 64% в зависимости от возраста, географического ареала, где проводились исследования и активности гемофильной палочки [5]. В исследованиях, проведенных в экономически развитых странах, установлено, что заболеваемость менингитами, вызванными *Hib*, варьирует в диапазоне 8–60 случаев/100000 детей до 5 лет, заболеваемость всеми инвазивными болезнями в этой группе составляет 21–100 случаев/100000 детей. Особенно высока заболеваемость отдельных этнических групп населения, достигая 460 среди аборигенов Австралии и 2960 у детей 1–года жизни коренных жителей Аляски.

В 2000 г. до широкого внедрения специфической вакцинации гемофильная инфекция типа b была причиной 8,13 млн. случаев возникновения серьезного заболевания среди детей до 5-летнего возраста и 371 тыс. случаев смерти. К 2008 г., когда 136 государств внедрили вакцину, было зафиксировано уже 203 тыс. смертельных исходов вследствие гемофильной инфекции среди пациентов данной возрастной категории [5].

Существует глобальная проблема растущей устойчивости микроорганизмов, и в том числе гемофильной палочки к антибактериальной терапии. Спектр антибиотикорезистентности *Hib* зависит как от географического места изоляции, так и от вида материала, из которого изолирован штамм (мазок из носоглотки, спинномозговая жидкость и др.). В России ситуация с устойчивостью *H. influenzae* следующая: по результатам последнего исследования, проведенного за период 2004-2009 гг. в разных регионах РФ, отмечены высокие значения резистентности к ко-тримоксазолу, которая достигает 29,8% [6]. Около 3,8 % штаммов гемофильной палочки устойчивы к ампициллину, 0,5% - к кларитромицину, по-прежнему остаются высокоактивны “защищенные” β-лактамы, хлорамфеникол, тетрациклины и респираторные фторхинолоны. Вероятность выделения патогенного микроогранизма, продуцирующего β- лактамазы, значительно повышается в условиях недавно проведенного курса лечения незащищенными пенициллинами (в течение последних трех месяцев) [7].

Различают "инвазивные" формы инфекции, вызванной *Hib*, при которых возбудитель обнаруживается в жидкостях и тканях организма, стерильных в нормальных условиях (кровь, спинномозговая жидкость, перитониальная и плевральная жидкости и т.п.), и "неинвазивные" формы, к которым относится "небактериемическая" пневмония (при отсутствии возбудителя в крови), ОРЗ (ринофарингит), конъюнктивит и т.п. Причем на долю «неинвазивных» форм менингококковой инфекции приходится значительное число случаев в 5-10 раз больше в сравнение с гемофильным менингитом [8].

К "инвазивным" формам гемофильной инфекции относятся пневмония, септицемия, эпиглоттит, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит, целлюлит. Наиболее тяжелой и наиболее исследованной формой инфекции является гнойный бактериальный менингит. Выявление и диагностика иных форм инфекции гемофильной природы крайне затруднены.

В настоящее время известно более 20 различных клинических форм инфекции, вызванной *Hib*. Наиболее часто она обуславливает менингит, сепсис, эпиглоттит и

пневмонию. Реже встречается целлюлит, фасциит, эндокардит и септический артрит. Экологической нишей для *Hib* в макроорганизме служит слизистая оболочка носоглотки. Установлено, что из входных ворот инфекции возбудитель способен лимфо– и гематогенно распространяться в другие органы и ткани. Именно за счет высокой способности к инвазии можно объяснить чрезвычайно разнообразные по локализации и характеру осложнения, возникающие даже при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ) гемофильной этиологии, которые регистрируются у 54,9 % больных.

#### Менингит

Среди инвазивных форм гемофильной инфекции типа b около 50% случаев составляет именно менингит. Заболеваемость менингитом носит спорадический характер, не отличается сезонными или циклическими подъемами и не имеет характерных вспышек.

До внедрения массовой вакцинации средняя заболеваемость детей в возрасте до 5 лет менингитом гемофильной этиологии составляла 18 случаев на 100 тыс. в год, минимальная - 2 на 100 тыс. детей, максимальная – 60 случаев на 100 тыс. детей. Из всех случаев инвазивных форм гемофильной инфекции типа b среди детей до 5 лет на менингит приходилось в среднем 40% (от 12% до 73%) [9].

Даже при своевременной диагностике и правильном лечении смертность от гемофильного менингита составляет около 5% (по данным зарубежных авторов), а по данным российских врачей, - до 20%. Наибольшее бремя менингитов, вызванных гемофильной палочкой типа b, несут дети, относящиеся к возрастной группе от 4 до 18 месяцев жизни, а также пожилые люди старше 65 лет. Дети младше 3 месяцев и старше 6 лет этим заболеванием страдают достаточно редко. У заболевших менингитом гемофильной этиологии в возрасте старше 10 лет чаще всего выявляются тяжелые индивидуальные отягощающие факторы: анатомические (травмы черепа, назальная ликворея, spina bifida и др.) или иммунологические (дефициты компонентов системы комплемента и другие иммунодефициты). У 15–30% переболевших сохраняются стойкие остаточные явления в виде нейросенсорной тугоухости, расстройства речи, умственной отсталости, задержки развития.

#### Пневмония

В документах ВОЗ подчеркивается, что в среднем на 1 случай менингита, вызванного *Hib*, у детей в возрасте до 5 лет приходится 5–10 случаев острой внебольничной пневмонии указанной этиологии. В Европе заболеваемость гемофильной пневмонией до начала введения вакцинации составляла в среднем 150-300 случаев на 100 тыс. детей до 5 лет в год, то есть в 10-20 раз больше, чем заболеваемость менингитом. На долю этого возбудителя всего приходилась почти треть бактериальных пневмоний среди детского населения. Можно отметить тяжесть течения и значительное число осложнений при пневмониях гемофильной этиологии (у 58,3% больных) в виде перикардита, менингита и эмпиемы плевры, требующей плеврэктомии, причем наибольшее число заболевших наблюдались в возрасте 2 – 8 лет. Летальность в Европе составляла около 0,5%.

По оценкам ВОЗ в Европе до введения вакцинопрофилактики показатель заболеваемости другими инвазивными формами гемофильной инфекции типа b, помимо пневмонии и менингита, составлял от 3 до 10 случаев на 100 тыс. детей до 5 лет в год при летальности порядка 0,5% (около 40% от показателя заболеваемости менингитом гемофильной этиологии) [8].

#### Эпиглоттит

Острое воспаление надгортанника и преддверия гортани с обструкцией дыхательных путей – одна из самых тяжелых и стремительных инфекций, вызванных *Hib*. Эпиглотиттом чаще болеют дети 2 – 7 лет. Смертность составляет 5–10%, причиной смерти всегда служит вовремя не устраненная обструкция дыхательных путей.

#### Артрит и остеомиелит

В довакцинальную эпоху гемофильная палочка типа b была ведущим возбудителем гнойного артрита у детей младше 2 лет. Всего же на гнойный артрит приходится около 8% инвазивных инфекций, вызванных этим микроорганизмом. Гнойный артрит часто сочетается с менингитом.

#### Флегмона

Самая частая локализация флегмон, обусловленных гемофильной инфекцией типа b, голова и шея. Большинство случаев приходится на первые 2 года жизни.

#### Криптогенная бактериемия

У большинства детей с бактериемией, вызванных *Hib*, имеется явный очаг инфекции. Иногда такого очага обнаружить не удается и единственным проявлением болезни служит лихорадка. Такая ситуация обычно встречается у детей младше 2 лет. До введения вакцинации *Hib* - был второй по частоте причиной криптогенной бактериемией, уступая только *Streptococcus pneumoniae*. Бактериемия, вызванная *Hib*, в 30–50% случаев осложняется вторичными очагами инфекции, включая менингит.

#### Перикардит

Классическими проявлениями гемофильного типа b перикардита, являются интоксикация, лихорадка и дыхательная недостаточность у ребенка при отсутствии изменений в легких. Перикардиту могут сопутствовать пневмония и менингит, иногда поражение перикарда развивается на фоне антибактериальной терапии.

#### Инфекции новорожденных

В последние годы у новорожденных участились случаи бактериемии и менингита гемофильной этиологии. Инфекция проявляется ранним сепсисом – более чем у 80% детей он развился на первой неделе жизни. Не исключено внутриутробное заражение плода, поскольку данной форме инфекционной патологии часто сопутствует недоношенность, малый вес при рождении, а также осложнения у матери (преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит).

#### Другие инвазивные инфекции

В редких случаях бактериемия приводит к появлению таких вторичных очагов инфекции, как эндофтальмит, глоссит, увулит, тиреоидит, эндокардит, абсцесс легкого, эпидидимит, перитонит, абсцесс брюшной полости, поражение печени и желчных путей, абсцесс головного мозга.

В связи с низким уровнем диагностики и регистрации гемофильной инфекции в Российской Федерации (РФ) данные ее статистического учета не отражают истинного уровня заболеваемости. Однако при условии адекватной лабораторной диагностики менингит гемофильной этиологии в РФ выявляется повсеместно. В частности, показатель заболеваемости менингитом гемофильной этиологии характеризуется региональными различиями и варьирует от 5,1 до 9,7 случаев на 100 тыс. детей младше 5 лет [10]. В ряде регионов заболеваемость превышает 15 случаев на 100 тыс. детей до 5 лет в год. При этом

лабораторная расшифровка этиологии гнойного менингита составляет в среднем от 28 до 64%.

Заболеваемость пневмонией, вызванной гемофильной инфекцией типа b, в РФ составляет не менее 150 на 100 тыс. детей первых 5 лет жизни в год или около 10 тыс. случаев в целом [11]. При летальности менингита в 5% и пневмонии в 0.5% такая заболеваемость должна приводить не менее чем к 80 летальным исходам от *Hib* в год.

### ДИАГНОСТИКА

Главным методом диагностики заболеваний, вызванных *Hib*, остается культуральный - посев крови, спинномозговой жидкости (СМЖ) и другого материала из очагов инфекции (суставной, перикардиальной жидкости, гноя). При положительном посеве крови или подозрении на менингит проводят люмбальную пункцию. Поскольку возбудитель очень требователен к условиям культивирования, посев проводят сразу при получении материала на адекватные среды, обеспечивающие рост возбудителя. Проводят микроскопию с окраской по Грамму всех биологических жидкостей, которые могут содержать микроорганизм.

В биологических жидкостях (сыворотке, моче, синовиальной жидкости, СМЖ) можно обнаружить капсульный полисахарид *Hib*. Для этого чаще всего применяют три метода: встречный иммуноэлектрофорез, латекс–агглюцинацию и реакцию коагглюцинации со стафилококковым протеином А. Также ДНК гемофильной палочки в образцах СМЖ можно выявить с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Поскольку классические бактериологические методы (посев образцов) даже в условиях идеального применения способны обеспечить этиологическую расшифровку не более 40%-50% случаев бактериального менингита, необходимо их дополнение некультуральными методами, с помощью которых можно обеспечить расшифровку до 60- 80% (при применении реакции латекс-агглютинации) и до 80%-90% (при применении ПЦР) [10, 12].

### ПРОФИЛАКТИКА

*Специфическая профилактика гемофильной инфекции типа b*

Учитывая бремя данной инфекции, частоту бактерионосительства возбудителя, рост резистентности к антибиотикам, наличие осложненных форм, высокий уровень летальных исходов, становится понятной необходимость профилактики этой инфекции. *Единственным надежным средством специфической профилактики заболеваний, вызванных гемофильной инфекцией типа b, является активная иммунизация* - **уровень доказательности 1А**.

К сожалению, проблема гемофильной инфекции сохраняется и на сегодняшний, несмотря на то, что Европейский Региональный Комитет ВОЗ еще в 1998 г. поставил в качестве одной из целей «снижение к 2010 году или раньше частоты инфекции, вызванной *Hib*, в регионе до <1 на 100000 населения». *ВОЗ рекомендует включение конъюгированных вакцин против гемофильной инфекции типа b во все программы иммунизации младенцев* [1]. Поскольку наиболее тяжелое течение гемофильной типа b инфекции обычно наблюдается среди детей в возрасте 4-18 месяцев, иммунизация должна начинаться как можно раньше.

Вакцинация против гемофильной инфекции типа b в России проводится в соответствии с информационным письмом МЗ РФ №2510/10099 – 97 – 32 от 30.12.97. и

методическими рекомендациями по эпидемиологическому надзору за гемофильной инфекцией МЗ РФ от 24.12.98 (регистрационное удостоверение МЗ РФ П – 8 – 007627 от 05.07.96.).

### Характеристика вакцин против гемофильной инфекции типа b, используемых в России

*Конъюгированные моновалентные вакцины для профилактики гемофильной инфекции типа b*

### Вакцина моновалентная против гемофильной инфекции типа b "Акт-Хиб",

*Санофи Пастер С.А., Франция* (П №013850/01)

*Состав*: содержит капсульный полисахарид *Hib* (10 мкг), конъюгированный с белком столбнячного анатоксина (18-30 мкг). Вспомогательные вещества: сахароза, трометамол, 0,4% раствор натрия хлорид. Консерванта и антибиотиков не содержит.

*Форма выпуска*: представляет собой лиофилизат (1 доза) в ампуле для приготовления раствора в комплекте с растворителем в шприце (0,5 мл).

*Возраст начала вакцинации:* с 3 месяцев жизни.

*Способ введения: детям в возрасте младше 2-х лет* вакцина вводится внутримышечно в верхне-наружную поверхность средней части бедра; *детям старше 2-х лет* – в область дельтовидной мышцы плеча. Вводить сразу после приготовления раствора вакцины. Возможно подкожное глубокое введение вакцины пациентам с нарушениями в системе свертывания крови (гемофилия, тромбоцитопения, лечение антикоагулянтами).

*Схема введения вакцины:* При начале вакцинации в возрасте младше 6 месяцев вакцина вводится 3-хкратно с интервалом 1-2 месяца; ревакцинацию проводят однократно в 18 месяцев. При начале вакцинации в возрасте от 6 до 12 месяцев вакцина вводится 2- хкратно с интервалом в 1 месяц; ревакцинацию проводят однократно в 18 месяцев. При начале вакцинации в возрасте от 1 года до 5 лет: однократная инъекция.

В случае контакта не привитого или ребенка, не получившего полный курс вакцинации, с пациентом с инвазивной формой гемофильной инфекции типа b, вакцинация должна быть начата или завершена в соответствии с графиком по возрасту в сочетании с рекомендуемой химиопрофилактикой.

### Вакцина моновалентная против гемофильной инфекции типа b "Хиберикс",

ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а., Бельгия (П №015829/01)

*Состав*: содержит очищенный капсульный полисахарид, выделенного из штамма *Haemophilus influenzae* типа b 20,752 (10 мкг), конъюгированный со столбнячным анатоксином (30 мкг). Вспомогательные вещества: лактоза, 0,9% раствор натрия хлорид. Консерванта и антибиотиков не содержит.

*Форма выпуска*: представляет собой лиофилизат (1 доза во флаконе) в комплекте с растворителем (0,5 мл растворителя) для приготовления раствора.

*Возраст начала вакцинации:* с 6 недель жизни.

*Способ введения: детям в возрасте младше 2-х лет* вакцина вводится внутримышечно в верхне-наружную поверхность средней части бедра; *детям старше 2-х лет* – в область дельтовидной мышцы плеча. Вводить сразу после приготовления раствора вакцины.

*Схема введения вакцины:* При начале вакцинации в возрасте *младше 6 месяцев* вакцина вводится 3-хкратно с интервалом 1-2 месяца; ревакцинацию проводят однократно в 18 месяцев. При начале вакцинации в возрасте *от 6 до 12 месяцев* вакцина вводится 2-

хкратно с интервалом в 1 месяц; ревакцинацию проводят однократно в 18 месяцев. При начале вакцинации в возрасте *от 1 года до 5 лет*: однократная инъекция.

*Содержащийся во всех конъюгированных вакцинах против гемофильной инфекции типа b столбнячный анатоксин не может рассматриваться как замена вакцинации против столбняка.*

Если курс вакцинации был прерван, календарь должен быть возобновлен без повторения введенных ранее доз.

Здоровые дети в возрасте старше 5 лет не нуждаются в вакцинации против *Hib* [1].

*Комбинированные вакцины, содержащие компонент для профилактики гемофильной инфекции типа b*

Достаточно давно разработаны комбинированные вакцины, призванные снизить бремя вакцинации для детей, родителей и работников здравоохранения в условиях роста числа доступных вакцин, предназначенных для предотвращения инфекционных заболеваний у детей. Первая комбинированная вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В и гемофильной инфекции типа b появилась в 1996 году.

### Вакцина комбинированная для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой гемофильной инфекции типа b конъюгированная "Пентаксим", «Санофи Пастер с.а.», Франция (ЛРС №01-11/42-08)

*Состав*: вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита содержит анатоксин дифтерийный ≥ 30 МЕ; анатоксин столбнячный ≥ 40 МЕ; анатоксин коклюшный – 25 мкг; гемагглютинин филаментозный коклюшный – 25 мкг; вирус полиомиелита 1-го типа инактивированный – 40 единиц D антигена; вирус полиомиелита 2-го типа инактивированный – 8 единиц D антигена; вирус полиомиелита 3- го типа инактивированный – 32 единицы D антигена. Вспомогательные вещества: алюминия гидроксид, среда Хенкса 199 (без фенолового красного); формальдегид, феноксиэтанол, вода для инъекций, уксусная кислота или натрия гидроксид.

Вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae типа b* содержит полисахарид *Haemophilus influenzae тип b* – 10 мкг*,* конъюгированный со столбнячным анатоксином, и вспомогательные вещества - сахароза, трометамол.

*Форма выпуска*: вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита представляет собой суспензию (шприц-доза 0,5 мл) в комплекте с лиофилизатом, содержащим вакцину против гемофильной инфекции типа b (1 доза во флаконе) для приготовления раствора.

*Возраст начала вакцинации:* с 3 месяцев жизни.

*Способ введения:* Вакцину вводят внутримышечно в дозе 0,5 мл, рекомендуемое место введения - средняя треть переднелатеральной поверхности бедра. После смешивания суспензии для внутримышечного введения (вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита) с лиофилизатом (вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae тип b*) необходимо дождаться полного растворения лиофилизата (не более 3 минут) и немедленно ввести готовую вакцину.

*Схема введения вакцины:* при начале вакцинации *в возрасте до 6 месяцев* курс

состоит из 3 инъекций с интервалом 1-2 месяца, ревакцинация осуществляется в возрасте 18 месяцев жизни.

При введении первой дозы *в возрасте 6-12 месяцев* вторая доза вводится через 1,5 месяца, а в качестве третьей дозы, вводимой через 1,5 месяца, применяется только вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита без разведения лиофилизата во флаконе с вакциной против гемофильной инфекции типа b. В качестве ревакцинирующей дозы используется обычная доза с разведением лиофилизата.

При введении первой дозы полностью разведенной вакцины *в возрасте старше 1 года* вторая, третья и ревакцинирующая дозы используются без разведения лиофилизата во флаконе с вакциной против гемофильной инфекции типа b.

**Вакцина комбинированная для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, гепатита В, инфекции, вызываемой гемофильной инфекции типа b конъюгированная "Инфанрикс Гекса",** «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.», Бельгия (ЛП 000877-181011)

*Состав*: вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита и гепатита В содержит анатоксин дифтерийный - не менее 30 МЕ, анатоксин столбнячный - не менее 40 МЕ, анатоксин коклюшный - 25 мкг, гемагглютинин филаментозный - 25 мкг, пертактин - 8 мкг, HBS-протеин, являющийся основным поверхностным антигеном вируса гепатита B (HBsAg) - 10 мкг, полиомиелита вирус инактивированный 1 типа - 40 ЕД D-антигена, полиомиелита вирус инактивированный 2 типа - 8 ЕД D-антигена, полиомиелита вирус инактивированный 3 типа - 32 ЕД D- антигена. Вспомогательные вещества: среда 199 (M 199) (включая аминокислоты), натрия хлорид, алюминия гидроксид, алюминия фосфат.

Вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae типа b*, содержит полисахарид *Haemophilus influenzae тип b* – 10 мкг*,* конъюгированный со столбнячным анатоксином – 25 мкг, и вспомогательные вещества – лактоза, алюминия фосфат.

*Форма выпуска*: вакцина для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита и гепатита В представляет собой суспензию (шприц-доза 0,5 мл) в комплекте с лиофилизатом, содержащим вакцину против гемофильной инфекции типа b (1 доза во флаконе) для приготовления раствора.

*Возраст начала вакцинации:* с 3 месяцев жизни.

*Способ введения:* Вакцину вводят в среднюю треть переднелатеральной поверхности бедра глубоко внутримышечно, чередуя стороны при последующих инъекциях. После смешивания суспензии для внутримышечного введения (вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита) с лиофилизатом (вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae тип b*) необходимо дождаться полного растворения лиофилизата (не более 5 минут) и немедленно ввести готовую вакцину.

Предпочтительно предварительное согревание вакцины перед введением, для этого флакон перед введением суспензии из шприца необходимо оставить при комнатной температуре на пять минут.

*Схема введения вакцины:*

Возможно применение 3-дозовой и 2-дозовой вакцинации первичной вакцинации с

использованием лиофилизата вакцины для профилактики гемофильной инфекции. При этом должен соблюдаться минимальный интервал не менее 1 месяца. Ревакцинация проводится в 18 месяцев согласной Национальному календарю профилактических прививок РФ, но может быть проведена иначе при соблюдении интервала не менее 6 месяцев после последней прививки первичного курса. Так, после 2-дозовой первичной иммунизации ревакцинирующую дозу предпочтительно вводить между 11 и 13 месяцами, после 3-дозового курса – бустер-доза может быть введена до 18 месяцев.

Вакцина не применяется у детей старше 36 месяцев.

Также моновалентная вакцина для профилактики гемофильной инфекции типа b

«Хиберикс» может быть смешана в одном шприце с комбинированной адсорбированной бесклеточной АКДС-вакциной для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша («Инфанрикс») (ГлаксоСмитКляйн Трейдинг, Россия). В этом случае растворитель в ампуле, приложенный к вакцине «Хиберикс», не используется, а заменяется вакциной

«Инфанрикс».

### Показания к проведению вакцинации

В соответствии с Национальным календарем России прививки против гемофильной инфекции типа b проводятся детям из групп риска (с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающие иммуносупрессивную терапию; детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; детям, находящимся в домах ребенка).

Необходимо соблюдать основные правила организации и проведения иммунопрофилактики (СП 3.3.2342-08). Прививки проводятся в условиях прививочного кабинета. После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики не менее 30 минут.

### Пациенты, относящиеся к группе риска

* с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ, онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию;
* с анатомической/функциональной аспленией;
* недоношенные дети;
* лица, находящиеся в особых организованных учреждениях (детские дома, интернаты, армейские коллективы);
* с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию;
* пациенты с подтеканием спинномозговой жидкости;
* с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом;
* больные бронхиальной астмой;
* реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии;
* длительно и часто болеющие дети;
* пациенты, инфицированные микобактерией туберкулеза.

*Вакцинация детей и взрослых с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к высокому риску гемофильной инфекции типа b*

У лиц из данной группы вероятность заболевания различными формами гемофильной инфекции типа b, может в тысячи раз превышать вероятность заболевания здоровых детей, причем неоднократно. Вакцинацию рекомендуется осуществлять однократно моновакциной после выявления одного из вышеуказанных состояний в возрасте старше 1 года. Если спленэктомия или сопровождающаяся иммуносупрессией пересадка почек, костного мозга и других органов является плановой, рекомендуется вакцинация за 10-15 дней до операции [13]. Через 5-10 лет по результатам клинических наблюдений и лабораторных исследований может быть рассмотрена возможность проведения ревакцинации. Следует учитывать, что протективная эффективность вакцинации лиц с такими серьезными иммунологическими и анатомическими дефектами не абсолютна: первичные или повторные заболевания гемофильной инфекцией типа b возможны и после проведения вакцинации, что не отменяет целесообразность вакцинации данной группы лиц, поскольку в среднем вероятность заболевания данным инфекционным заболеванием снижается [11, 13].

*Вакцинация ВИЧ-инфицированных*

Несмотря на необходимость вакцинации пациентов с ВИЧ-инфекцией, следует помнить, что ожидаемый иммунологический ответ может не достигаться. Вакцинация проводится детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, в том числе ВИЧ- инфицированным детям, вне зависимости от стадии заболевания и числа CD4+ лимфоцитов по схеме, соответствующей возрасту ребенка, в период ремиссии и отсутствия острого инфекционного заболевания, сопровождающегося повышением температуры тела. Проведение, по клиническим и лабораторным показаниям, антиретровирусной терапии улучшает ответ на последующую иммунизацию [14].

*Вакцинация детей с онкологическими заболеваниями*

В ряде исследований иммунологического статуса у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в остром периоде и периоде ремиссии показаны нарушения в системе клеточного иммунитета, что приводит к повышенной чувствительности больных ОЛЛ к инфекционным агентам. Проводимая цитостатическая терапия углубляет имеющиеся нарушения и способствует развитию иммунодефицитов, которые могут сохраняться некоторое время после ее отмены, что может приводить к большей восприимчивости к инфекционным агентам у больных ОЛЛ даже в периоде ремиссии.

В работах зарубежных авторов было показано, что детям на фоне проводимой цитостатической терапии можно применять различные инактивированные вакцины, в том числе против гемофильной инфекции типа b. Доказано, что через 1 месяц после ревакцинации у 84% привитых присутствовали антитела к гемофильной палочке типа b. Однако необходимо помнить, что не у всех лиц, получающих иммуносупрессивную терапию, достигается адекватный иммунный ответ [8].

*Вакцинация недоношенных детей*

Как моновалентные вакцины против гемофильной инфекции, так и комбинированные могут применяться недоношенным детям, однако у таких пациентов может быть более низкий иммунный ответ. Необходимо учитывать потенциальный риск

апноэ и необходимость наблюдения и мониторинга дыхательной функции в течение 72 часов при первичной вакцинации детей, родившихся преждевременно (<28 недель гестации) и, особенно, пациентов с респираторным дистресс-синдромом.

*Вакцинация детей с аллергическими заболеваниями*

Вакцинация детей с аллергической патологией проводится только в кабинетах иммунопрофилактики при наличии средств противошоковой терапии. Вакцинация осуществляется вне обострения аллергического заболевания (для пациентов с поллинозом следует учитывать сроки цветения), на фоне базисной терапии, гипоаллергенной диеты (с исключением продуктов, на которые ранее отмечалась аллергическая реакция, а также облигатных аллергенов), антигистаминных препаратов за 1-2 недели до и после иммунизации [15].

### Противопоказания к вакцинации

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к компонентам вакцины, включая столбнячный анатоксин (или другой белок-носитель); развитие тяжелых системных аллергических реакций или поствакцинальных осложнений на предшествовавшее введение вакцины *Haemophilus influenzae* типа b.

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, а также обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями, иммунизация проводится через 1-2 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При легких формах респираторных, кишечных и других инфекций прививки можно проводить после нормализации температуры.

*Противопоказания для комбинированных вакцин, содержащих коклюшный компонент:* прогрессирующая энцефалопатия; энцефалопатия, развившаяся в течение 7 дней после введения любой вакцины, содержащей антигены *Bordetella pertussis*; подтвержденная системная реакция гиперчувствительности к глютеральдегиду, неомицину, стрептомицину и полимиксину В (при вакцинации «Пентаксим»), гиперчувствительность к неомицину и полимиксину (при вакцинации «Инфанрикс Гекса»). С осторожностью применять вакцину при наличии в анамнезе фебрильных судорог, не связанных с предшествующей вакцинацией, необходимо следить за температурой тела в течение 48 часов после вакцинации и, при её повышении, применять жаропонижающие препараты.

### Возможность одновременной вакцинации с другими вакцинами

Вакцины против гемофильной инфекции типа b можно вводить одновременно с любыми другими вакцинами, входящими в национальные календари вакцинации (кроме БЦЖ-вакцины). При одновременном введении всех указанных вакцин (разными шприцами и в разные участки тела) иммунный ответ бывает таким же, как и при изолированном их введении, при этом не возрастает число побочных реакций и осложнений.

Данные об эффективности и безопасности одновременного применения вакцины

*«Инфанрикс Гекса»* и вакцины против кори, краснухи и паротита в настоящее время отсутствуют. При одновременном использовании данной вакцины с конъюгированной пневмококковой 13-валентной вакциной «Превенар» была зарегистрирована более высокая частота лихорадки (>39,50) по сравнению с раздельным их введением.

### Поствакцинальные реакции

Все моновалентные вакцины против гемофильной палочки типа b слабореактогенны. Нежелательные реакции проявляются не более чем у 1% вакцинированных в течение 6-24 часов после проведения прививки, характеризуются как слабые или средней тяжести. При последующих вакцинациях в рамках первичного курса частота и тяжесть поствакцинальных реакций не увеличивается. Самыми частыми их них (>1/10) являются повышение температуры тела, раздражительность и рвота. Часто – нечасто (>1/100 до <1/10 - >1/1000 до 1/100) регистрируется лихорадка выше 380С, длительный аномальный плач, болезненность, покраснение, отек и/или воспаление, уплотнение в месте инъекции. Крайне редко (<1/10 000) регистрируются системные аллергические реакции (анафилактический шок, отек лица, гортани), крапивница, сыпь, гипотонически-гипореактивный эпизод, апноэ, судороги, обморок, сонливость, выраженный отек (>5 см) в месте инъекции.

При иммунизации комбинированной вакциной *«Пентаксим»* чаще всего прививочные реакции проявляются гиперемией или уплотнением в месте введения, повышением температуры тела до субфебрильных цифр, температура выше 38°С отмечается не более, чем у 1% детей впервые 48 часов после вакцинации. Лихорадка выше 380С (ректальная температура) регистрируется с частотой 1-10%; выше 390С – с частотой 0,1-1%; свыше 400С – у 0,01-0,1% привитых детей. Также отмечаются раздражительность, сонливость, нарушения сна, анорексия, диарея, рвота, реже – длительный плач. В очень редких случаях (<0,01%) случаях отмечались крапивница, фебрильные судороги, гипотония и гипотонический-гипореактивный синдром, анафилактические реакции.

Редко отмечались случаи отека нижних конечностей в течение нескольких часов после первичной иммунизации, что сопровождалось лихорадкой, болезненностью, длительным плачем, цианозом или изменением цвета кожи, реже – покраснением, петехиями и преходящей пурпурой, сыпью.

Нежелательные реакции при вакцинации *«Инфанрикс Гекса»* наиболее часто (>1/10) включают следующие: беспокойство, необычный плач, раздражительность, потеря аппетита, лихорадка 380С, утомляемость, болезненность, покраснение и отек в месте инъекции (<50 мм). Часто (>1/100 и <1/10) регистрируются возбудимость и высокая лихорадка >39,50C, рвота, диарея, зуд, отек и уплотнение в месте инъекции (>50 мм). Нечасто/ редко (>1/1 000 и <1/1000 до >1/10 000 и <1/1 000) встречаются такие поствакцинальные реакции как сонливость, инфекции верхних дыхательных путей, диффузный отек конечности, в которую произведена инъекция/бронхит, сыпь соответственно. Очень редко (<1/10 000) в поствакцинальном периоде отмечаются судороги, дерматит, крапивница; единичные случаи зарегистрированы с развитием лимфоаденопатии, тромбоцитопении, аллергических системных реакций, коллапса и апноэ.

### Неспецифическая профилактика

*Мероприятия в очаге инфекции [8]*

Госпитализация больного осуществляется по клиническим показаниям. Больные с менингитом или подозрением на менингит немедленно госпитализируются в

инфекционную больницу или специализированные отделения и боксы. Больные с пневмонией и другими клиническими формами заболевания возможной гемофильной этиологии госпитализируются в зависимости от тяжести заболевания. Они могут лечиться на дому, если в семье или квартире отсутствуют другие дети младше 5 лет, при условии регулярного медицинского наблюдения. Эпидемиологическое обследование в очаге направлено на выявление источников возбудителя инфекции и круга лиц любого возраста, подвергшихся риску заражения. Все лица, общавшиеся с больным в коллективе или семье, подвергаются медицинскому осмотру. Обращается особое внимание на детей и взрослых с ОРЗ, отитами, назофарингитами, гайморитами. При выявлении таких детей в коллективе они изолируются на дому, а при выявлении в семьях – они не допускаются в детские коллективы до полного выздоровления. Взрослые больные указанными заболеваниями освобождаются от работы до излечения. Здоровые дети и взрослые допускаются в организованные коллективы без ограничений. Бактериологическое обследование лиц, контактных с больным любой формой гемофильной инфекции типа b, не проводится.

В детских дошкольных учреждениях и домах ребенка в группах, включающих детей моложе 5 лет, устанавливается карантин сроком на десять дней с момента изоляции больного гемофильной инфекцией типа b. В течение этого срока запрещается приём новых или временно отсутствовавших детей, а также перевод детей и персонала в другие группы.

В очаге организуются дезинфекционные мероприятия, как и при других острых бактериальных респираторных заболеваниях.

В семьях и коллективах, где есть дети из "групп риска" (см. далее), и в очагах, в которых в течение двух месяцев выявляется два и более случая инвазивной гемофильной инфекции типа b, в качестве меры экстренной профилактики показано антибиотикопрофилактика (рифампицин - 20 мг/кг/сутки в 1-2 приема внутрь в течение 4 дней) [14].

Выделяют следующие группы риска:

* 1. Дети и взрослые с иммунодефицитами или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией типа b;
  2. Дети с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающие иммуносупрессивную терапию;
  3. Дети ВИЧ-инфицированные или рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей;
  4. Дети, находящиеся в закрытых детских дошкольных учреждениях (дома ребенка, детские дома, специализированные интернаты (для детей с психоневрологическими заболеваниями и др.), противотуберкулезные санитарно-оздоровительные учреждения).

### Список литературы

1. Позиция ВОЗ в отношении вакцинации против гемофильной инфекции типа b. Июль 2013. *Еженедельный Эпидемиологический Бюллетень,* №39, Том 88, С. 413 – 428. [http://www.who.int/immunization/Hib\_Rus.pdf?ua=1.](http://www.who.int/immunization/Hib_Rus.pdf?ua=1)
2. Bisgard KM KA, Leake J, Strebel PM, Perkins BA and Wharton M. Haemophilus influenzae Invasive Disease in the United State, 1994 – 1995: Near Disappearance of a Vaccine

– Preventable Childhood Disease. // *Emerg Inf Dis*. 1998; 4(2): 229 – 237.

1. Brewster D. The epidemiology of Haemophilus influenzae type b invasive disease in Scotland prior to immunisation. // *Health Bull*. 1993; vol. 51, no. 6, pp.385 – 393.
2. Harris A., Hendrie D., Bower C., Payne J., de Klerk N., Stanley F. The burden of Haemophilus influenzae type b disease in Australia and economic appraisal of the vaccine PRP – OMP. // *Med J Austr*. 1994; vol.160, no.8, pp.483 – 488.
3. Clements D.A., Gilbert G.L. Immunization for the prevention of Haemophilus influenzae type b infections: a review. // *Aust NZ J Med*. 1990; 20, pp.828 – 834.
4. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Катосова Л.К., Гудкова Л.В. Антибиотикорезистентность Haemophilus influenzae в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; № 1.- С.57-69.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск, 2007; С. 464.
6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Эпидемиология и вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b. Методические рекомендации под ред. Лобзина Ю.В. – М, 2009 – 45 с.
7. Bennett J.V, Platonov A.E., Slack M.P.E., et al. Haemophilus influenzae type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distribution, and case-fatality rates. Document WHO/V&B/02.18. Geneva, World Health Organization, 2002. P.1-92. Документ доступен в Интернете по адресу: [www.who.int/vaccines-](http://www.who.int/vaccines-) documents/DocsPDF02/www696.pdf.
8. Платонов А.Е., Николаев М.К., Королева И.С., и др. Проспективное популяционное изучение заболеваемости гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в 8 городах России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009; № 4: 133-143.
9. Николаев М.К., Платонов А.Е., Инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* серотипа b, и перспективы её вакцинопрофилактики в России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009; № 4: 125-133.
10. Платонов А.Е., Королева И.С., Платонова О.В., Покровский В.И. и Московская группа по исследованию гемофильных менингитов. Заболеваемость гнойными бактериальными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в Москве. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2006; № 4: 36-43.
11. Платонов А.Е., Николаев М.К. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007; № 3: С. 10-18.
12. Chandran A., Watt J.P., Santosham M. Haemophilus influenzae vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds.Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 2008: 157-176.
13. Вакцинация против гемофильной инфекции типа b с функциональными нарушениями и хроническими болезнями. Методические рекомендации под ред. Намазовой-Барановой Л.С. - М., 2011 – 35 с.