

ГЕМОФИЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Л. В. Крамарь, Ю. О. Хлынина

Кафедра детских инфекционных болезней ВолгГМУ

Гемофильная инфекция (*Hib*-инфекция) – распространенное заболевание человека. Род *Haemophilus* относится к семейству *Pasteurellaceae*, которое также включает роды *Pasteurella* и *Actinobacillus*. Гемофилы представляют собой мелкие полиморфные неподвижные неспорообразующие грамотрицательные палочки. Они являются факультативными анаэробами. Их культивирование требует наличия в питательных средах X или V факторов роста [1].

Основным возбудителем заболеваний у человека является *H. influenzae* – (гемофильная палочка, палочка Афанасьева-Пфейффера). Некоторые штаммы *H. influenzae* имеют полисахаридную капсулу и могут быть подразделены на 6 серовариантов в зависимости от ее антигенных свойств: *a, b, c, d, e, f* [1].

Наличие капсулы имеет большое клиническое значение, так как она является основным фактором вирулентности. Большинство инвазивных инфекций вызывается штаммами *H. influenzae* типа *b* (*Hib*). Капсула *Hib* состоит из полирибозилрибитолфосфата (ПРФ), то есть содержит в качестве мономера пентозу (рибозу) в отличие от других типов, содержащих гексозу, что, вероятно, и определяет более высокую вирулентность. Бескапсульные штаммы обозначаются как нетипируемые.

Большинство неинвазивных инфекций вызывается нетипируемыми штаммами, для которых наличие протеина Р2 наружной мембраны является основным фактором вирулентности. Инвазивные инфекции, особенно менингит и эпиглоттит, преимущественно вызываются штаммами типа *b* (*Hib*) и имеют гематогенное происхождение. Капсула типа *b* является наиболее важным фактором вирулентности, так как защищает микроорганизм от фагоцитоза, опсонизации и комплементопосредованного лизиса. Низкая частота развития инвазивных инфекций у детей первых двух месяцев жизни обусловлена наличием материнских антител. С ростом популяции людей, обладающих антителами к *Hib*, уменьшается и частота инвазивных инфекций [2].

Гемофильную инфекцию можно по праву назвать одной из самых недооцененных угроз здоровью детей в России. По данным эпидемиологических исследований, гемофильная палочка – *Haemophilus influenzae* тип *b* или ХИБ (*Hib*), является причиной половины случаев гнойного менингита и 30 % ОРЗ, включая воспаление легких и бронхит у детей до 5 лет. При этом до 80 % выделенных штаммов устойчивы к традиционно применяемым антибиотикам, а частота тяжелых, калечащих осложнений после перенесенной инфекции достигает 40 %. По данным Всемирной организации здравоохранения широкое использование вакцин против гемофильной инфекции в развитых странах привело к почти полной элиминации заболеваний, вызванных данным возбудителем. В то же время, в тех странах, где не было возможности осуществлять специфическую профилактику гемофильной инфекции, от нее за последнее десятилетие умерло около 4,5 млн. детей, что составляет 450–500 тыс. смертей в год [4].

Частота назофарингеального носительства у взрослых варьирует в широких пределах, достигая в некоторых случаях 75 %. В США до внедрения конъюгированной вакцины штаммы *Hib* обнаруживались в носоглотке 3–5 % детей. В России частота носительства *Hib* у детей составляет не более 5 %, а нетипируемые формы колонизируют ротоглотку здоровых детей с частотой 35–78 % в зависимости от возраста. Длительное изучение носительства у взрослых здоровых жителей г. Санкт-Петербурга показало, что его частота не превышала 10 %, увеличиваясь только в периоды эпидемий гриппа до 30–40 %. Нетипируемые штаммы *H. influenzae* часто колонизируют нижние дыхательные пути у пациентов, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких и муковисцидозом [5].

H. influenzae является патогеном исключительно человека. Инфицирование происходит воздушно-капельным путем или при контакте с контаминированным материалом. Гемофиль-

ные палочки, преимущественно нетипируемые штаммы, часто входят в состав нормальной микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей у здоровых взрослых и детей. Важной особенностью инфекции является риск заражения для членов больного. Хотя инфекция не относится к высокозаразной, вероятность инфицирования ближайшего окружения больного высока, особенно в первые 2–3 недели. Бактерии обнаруживаются на слизистой дыхательных путей более чем у 70 % лиц, тесно контактирующих с больным. Кроме того рассматривается вертикальный путь передачи гемофильной инфекции – заражение ребенка во время родов. Это подтверждается развитием бактериемии и менингита у новорожденных при инфицировании в родовых путях [3].

Возбудитель колонизирует слизистые оболочки носоглотки и ротовой полости. Колонизация слизистых оболочек нетипируемыми штаммами представляет динамический процесс, в котором «новые» штаммы периодически замещают «старые». Дети, у которых обнаруживаются нетипируемые штаммы *H. influenzae* на первом году жизни, имеют более высокий риск развития острого среднего отита. Существует прямая связь между коло-

низацией нетипируемыми штаммами и числом эпизодов среднего отита [4].

Здоровое носительство может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев. Санация носителей представляет собой трудную задачу, т. к. оно может сохраняться даже при высоком титре специфических антител и при назначении высоких доз антибиотиков. Пик заболеваемости наиболее опасной формой *Hib*-инфекции – менингита приходится на 6–12 месяцев. К этому возрасту ребенок перестает получать материнские антитела с грудным молоком, но еще неспособен вырабатывать собственные антитела. Даже после перенесенной инфекции уровень антител у грудных детей остается низким, поэтому нередки последующие, иногда неоднократно атаки данного возбудителя [5].

Инкубационный период составляет от 3 до 10 дней. Иногда заболевание нередко является следствием перехода латентной инфекции в манифестную.

H. influenzae вызывают большое количество различных инфекций, в том числе угрожающих жизни пациентов. В целом все инфекции, обусловленные гемофильной палочкой, можно подразделить на 2 типа: инвазивные и неинвазивные (см. табл.).

Таблица

Клинические формы гемофильной инфекции

Инфекции	Возрастная группа	Штаммы
Инвазивные: - менингит - эпиглоттит - пневмония - септический артрит - остеомиелит - целлюлит - бактериемия	90 % – дети до 4 лет; 10 % – дети старшего возраста и взрослые	90 % – тип b; 10 % – нетипируемые штаммы; 1 % – типы e и f
Сепсис	Новорожденные, роженицы	Более 90 % – нетипируемые штаммы
Неинвазивные: - средний отит - синусит - конъюнктивит - обострение хронического бронхита	Дети и взрослые	Более 90 % – нетипируемые штаммы

Болезнь протекает в виде локализованных (неинвазивных) и генерализованных (инвазивных) форм. При первых развивается местный воспалительный процесс слизистой оболочки

дыхательных путей в виде катарального воспаления. Возможно дальнейшая генерализация инфекции с поражением внутренних органов и тканей.

К «инвазивным» формам *Hib*-инфекции относятся пневмония, септицемия, эпиглоттит, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит, целлюлит. Наиболее тяжелой и наиболее исследованной формой *Hib*-инфекции является гнойный бактериальный менингит.

Гемофильная палочка типа *b* является одной из частых причин бактериемии у детей, при этом у половины из них развивается гнойный менингит, довольно часто (15–20 %) пневмония и реже другие очаговые поражения.

Гемофильная инфекция может протекать в следующих клинических формах:

- 1) гнойный менингит;
- 2) острая пневмония;
- 3) септицемия;
- 4) воспаление подкожной клетчатки;
- 5) эпиглоттит;
- 6) гнойный артрит.

Гнойный менингит наблюдается преимущественно у детей от 9 месяцев до 4 лет. Заболевание начинается остро, иногда с симптомов ОРЗ, затем быстро развивается клиническая симптоматика, характерная для бактериальных менингитов. У грудных детей появляется плаксивость, снижение аппетита, рвота и сонливость, тогда как симптомы поражения мозговых оболочек бывают нечетливо выражены, что создает большие трудности для ранней диагностики и своевременного лечения. Классически признаки менингита характерны для более старших детей. Иногда менингеальный синдром сочетается с другими проявлениями гемофильной инфекции (гнойный артрит, воспаление надгортанника, целлюлит). Примерно в 20 % случаев развивается инфекционно-токсический шок. Заболевание протекает тяжело и нередко (до 5 %) кончается летально. Даже при своевременно начатом лечении у 15–30 % переболевших сохраняются стойкие остаточные явления: нейросенсорная тугоухость, расстройства речи, умственная отсталость, задержка развития.

Гемофильная пневмония по клинической картине не отличается от других бактериальных пневмоний. Может протекать как в виде очаговой, так и долевой (крупозной), очень часто у детей осложняясь гнойным плевритом и принимая затяжное течение. При рентгенографии выявляют затемнения доли легкого, сегмента либо его части. У взрослых, особенно у пожилых лиц, гемофильная инфек-

ция может утяжелять хронические заболевания легких. Пневмония может осложняться перикардитом, менингитом и эмпиемой плевры, требующей плеврэктомии.

Гемофильный сепсис чаще развивается у детей 6–12 месяцев. Протекает бурно, нередко как молниеносное заболевание, с септическим шоком и быстрой гибелью больного. Вторичных очагов при этой форме не наблюдается.

Воспаление подкожной клетчатки (целлюлит) также чаще поражает детей первого года жизни, чаще локализуется на лице. Начинается нередко с картины ОРЗ (ринофарингит), затем появляется локальная отечность в области щеки или вокруг глазницы, кожа над припухлостью гиперемирована с цианотичным оттенком. Иногда заболевание осложняется воспалением среднего уха. Температура тела субфебрильная, симптомы общей интоксикации выражены слабо. У более старших детей воспаление подкожной клетчатки может локализоваться на конечностях.

Эпиглоттит (воспаление надгортанника) является очень тяжелой и стремительной формой гемофильной инфекции, в большинстве случаев сопровождается бактериемией. В отличие от менингита, пик заболеваемости которым приходится на первый год жизни, эпиглоттитом чаще болеют дети 2–7 лет. Начинается остро, характеризуется быстрым подъемом температуры тела, выраженной общей интоксикацией и картиной быстро прогрессирующего крупа, который в течение нескольких часов может привести к гибели ребенка от асфиксии. Классический симптом эпиглоттита – слюнотечение, обусловленное затруднением глотания. В течение нескольких часов нарастают признаки дыхательной недостаточности. Чтобы облегчить дыхание, больные принимают характерную позу – сидят, подавшись вперед и вытянув подбородок. Данная поза является опорно-диагностическим симптомом эпиглоттита. Лечение заключается в немедленной интубации трахеи и назначении антибактериальной терапии. При отсутствии своевременной медицинской помощи смертность составляет 5–10 %.

Гнойные артриты являются следствием гематогенного заноса гемофильной палочки, нередко сопровождаются остеомиелитом. Страдают преимущественно крупные суставы – коленный, голеностопный, тазобедренный и

локтевой. Нередко сочетаются с менингитом. При поражении тазобедренного и плечевого суставов в 1/2 случаев требуется хирургическое лечение. Другие проявления гемофильной инфекции встречаются редко.

Выявление и диагностика иных форм *Hib*-инфекции крайне затруднены. Предполагают, что заболеваемость неинвазивными формами *Hib*-инфекции как минимум в 5–10 раз выше, чем заболеваемость *Hib*-менингитом. В 90–95 % случаев, *Hib*-менингитом поражаются дети в возрасте от 1 месяца до 5 лет. У детей более раннего возраста и старше 5 лет *Hib*-менингиты практически не встречаются. Заболеваемость *Hib*-эпиглоттитом смещена в сторону более старших возрастных групп (дети от 2 до 9 лет), а заболеваемость *Hib*-пневмонией – в сторону младшей возрастной группы (дети до года).

Оценка заболеваемости *Hib*-инфекцией позволяет предположить, что в мире ежегодно имеют место не менее 250 тыс. случаев *Hib*-менингита, обуславливающих около 40 тыс. смертей. Доля тяжелых инвалидизирующих последствий *Hib*-менингита, в первую очередь глухоты разной степени выраженности, составляет даже при условиях адекватного лечения 15–20 %. Поэтому борьба с *Hib*-инфекцией входит в число приоритетных задач ВОЗ.

ДИАГНОСТИКА *HIB*-ИНФЕКЦИИ

Основанием для постановки диагноза *Hib*-инфекции являются только результаты комплексного бактериологического исследования образцов спинномозговой жидкости (СМЖ) и крови больного, включающего:

- посев образцов на адекватные среды, обеспечивающие рост *Hib*-бактерий;
- некультуральные методы, направленные на выявление полисахаридного антигена *Hib*-бактерий (с помощью реакции латекс-агглютинации) или ДНК *Hib*-бактерий (с помощью специфической полимеразной цепной реакции) в биологических образцах.

Лечение. Без этиотропной терапии генерализованные формы гемофильной инфекции (менингит, эпиглоттит, пневмония) нередко заканчивается смертью больного. При подозрении на заболевание необходимо как можно раньше начать этиотропную терапию. Наиболее эффективным и малотоксичным препара-

том ранее был ампициллин, однако в последние годы все чаще стали выделяться штаммы гемофильной палочки, резистентные к нему.

При наличии чувствительности, ампициллин вводят внутривенно в суточной дозе 200–400 мг/кг (но не более 6 г в сутки) в 6 приемов. В случаях, резистентных к терапии ампициллином, антибиотиком выбора является левомецетин сукцинат в дозе 100 мг/кг/сутки. При тяжелом течении заболевания и отсутствии сведений о резистентности возбудителя стартовую терапию начинают с комбинации ампициллина с левомецетином, цефалоспориновыми антибиотиками 3 и 4 генерации. Хороший результат в отношении гемофильной палочки показал меропенем. Эффективным препаратом являются фторированные хинолоны (ципрофлоксацин и др.) к которым гемофильная палочка сохраняет свою чувствительность.

ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА *B*

С началом массовой вакцинации в эпидемиологии гемофильной инфекции произошли большие перемены. В 1987 г. в США была лицензирована первая вакцина против *Haemophilus influenzae* тип *b*. Она была предназначена для детей старше полутора лет. В последующие годы в этой возрастной группе было отмечено резкое снижение заболеваемости. Широкий охват вакцинацией привел к ее снижению более чем на 95 %. Эффективность вакцин превзошла все ожидания: они искореняли не только болезнь, но и носительство гемофильной палочки, тем самым защищая от заражения непривитых детей [6, 7].

Основываясь на высокой эффективности прививок, в 1997 г. ВОЗ рекомендовала включить иммунизацию против гемофильной инфекции в национальные календари вакцинации во всех странах мира, в которых заболевание является актуальным и имеются необходимые финансовые средства.

За последнее время число стран, включивших вакцинацию против гемофильной инфекции в национальные календари вакцинации, существенно увеличилось. К 2001 г. 90 стран стали вакцинировать против гемофильной инфекции. В частности, вакцинация стала широко применяться в большинстве стран Латинской Америки, постепенно увеличивается число

стран Европы, Ближнего Востока и Африки. Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации поставил задачу включения этой вакцинации в национальный календарь прививок к 2005 г. в 50 наиболее развитых странах, имеющих высокую заболеваемость и адекватную службу вакцинопрофилактики [8].

С 2011 г. вакцина против гемофильной инфекции включена в календарь профилактических прививок РФ для иммунизации детей из групп высокого риска.

В отсутствие плановой всеобщей вакцинации прививки особенно рекомендуются:

- детям на искусственном вскармливании, поскольку они не получают необходимых факторов защиты от *Hib*-инфекции с молоком матери;
- недоношенным детям;
- детям с иммунодефицитами любого генеза;
- часто болеющим детям;
- посещающим или планирующим посещать детские дошкольные учреждения.

Современные конъюгированные вакцины против гемофильной инфекции являются безопасными и высокоэффективными. После иммунизации антитела обнаруживаются у 90–99 % детей. Вакцина готовится на основе полисахарида *Haemophilus influenzae*. Основным компонентом капсулы последних является полирибозил-рибитолфосфат, индуцирующий у людей защитный иммунитет. Для приготовления вакцины PRP получают в очищенном виде.

Первые вакцины, полученные в 1985 г., из очищенного капсульного полисахарида сейчас не применяются, поскольку они не вызывают иммунитета у детей младше 18 мес., т. е. наиболее подверженным *Hib*-инфекции. На смену этим вакцинам в 1990 г. пришли конъюгированные вакцины, в которых полисахарид возбудителя ковалентно связан с белком-носителем. Подобного рода конструкция позволяет применять вакцину с 2-месячного возраста. Заболеваемость у привитых снижается на 90–95 %, побочные реакции наблюдаются редко и кратковременны. Следует иметь в виду, что гемофильные вакцины предупреждают не только заболевание, но и колонизацию возбудителем ротоглотки, что в целом оказывает существенное влияние на снижение циркуляции возбудителя.

В настоящее время в практике разных стран применяются несколько конъюгирован-

ных вакцин. Одни вакцины содержат в качестве белкового носителя дифтерийный анатоксин, другие – белок наружной мембраны комплекса нейссерий, третьи – столбнячный анатоксин. Все эти вакцины разрешены к применению с 2-месячного возраста.

По данным ВОЗ к февралю 2000 г. были проведены испытания следующих типов моно- и поликомпонентных гемофильных вакцин:

- 1) жидкая моновалентная;
- 2) жидкая комбинированная с АКДС;
- 3) жидкая комбинированная с вакциной против гепатита В;
- 4) лиофилизированная сухая моновалентная;
- 5) лиофилизированная гемофильная вакцина, которую потребитель смешивает с одной из следующих вакцин: жидкой АКДС, АКДС/гепатит В, АКДС/полиоакцина инактивированная, АКДС с бесклеточным коклюшным компонентом, или последняя в комбинации с инактивированной полиоакциной.

Сравнительные исследования эффективности четырех вакцин разных производителей, проведенные в США показали, что наиболее иммуногенной является вакцина *Акт-ХИБ*, после введения которой титры антител не менее 0,15 мкг/мл и 1 мкг/мл были выявлены у 99 и 83 % привитых соответственно. Содержание антител в крови привитых другими вакцинами было значительно ниже.

Все вышеперечисленные вакцины защищают только от заболеваний, вызванных гемофильной палочкой типа *b*, но не других типов, и взаимозаменяемы, поэтому вакцины разных изготовителей могут быть использованы на разных этапах в процессе трехкратной вакцинации детей. Однако растворители не взаимозаменяемы и должны использоваться только с той вакциной, к которой они приложены. Вакцины выпускаются в одно-двух и 10-дозовых флаконах или однодозовых шприцах.

В Российской Федерации зарегистрирована моновалентная вакцина *Акт-ХИБ*, производства Авентис Пастер, Франция, вакцина *Хиберикус* фирмы Глаксо. Проходит испытания отечественная вакцина против гемофильной инфекции.

Гемофильная вакцина показана для прививок детей в возрасте от 6 недель до 5 лет. Схема иммунизации варьирует в зависимости от типа используемой вакцины и схемы им-

мунизации другими вакцинами при комбинированной вакцинации.

В основе схем иммунизации лежат следующие принципы:

- 1) первая доза вакцины вводится ребенку в возрасте 6 недель или старше;
- 2) проводится трехкратная иммунизация с интервалами не менее одного месяца;
- 3) вакцина может вводиться одновременно с такими вакцинами, как АКДС, ОПВ и против гепатита В.

Гемофильная вакцина хорошо вписывается в календарь прививок с другими вакцинами и поэтому может выпускаться не только в виде моновакцин, но и поливакцин. Моновакцины могут применяться одновременно в один день с другими вакцинами. Вместе с тем, несколько инъекций в разные конечности болезненны для ребенка и вызывают неприятие со стороны родителей. Поэтому этот вариант вакцинации, хотя и удобен для врачей, не всегда может быть оптимальным. Поэтому удобнее пользоваться поливалентными вакцинами.

Вакцинация против *Hib*-инфекции рекомендуется всем без исключения детям первого года жизни, начиная с 3-месячного до 5-летнего возраста. Дети старше 5 лет не нуждаются в вакцинации, поскольку уровень развития иммунной системы позволяет им самостоятельно бороться с гемофильной палочкой.

Классическая схема вакцинации включает 4 прививки в возрасте 3, 4, 5, 6 и 18 месяцев,

вместе в один день с прививками АКДС-вакцинами. Основным преимуществом данной схемы является формирование у ребенка иммунитета к самому опасному по заболеваемости *Hib*-менингитом и пневмонией возрасту – 6–12 месяцам.

Если ребенок начинает прививаться в возрасте старше 6 месяцев, в этом случае требуется введение двух доз с интервалом в один месяц и ревакцинации в возрасте 18 месяцев. Всем детям старше одного года для вакцинации требуется только одна прививка. Рекомендуется сочетать вакцинацию против *Hib*-инфекции в один день с вакцинацией против дифтерии, столбняка и коклюша, что позволяет одновременно защищать от 5 инфекций и снижать количество визитов к врачу.

ВОЗ считает, что даже в странах, где «пакет» Расширенной программы иммунизации включает также недорогую вакцину против гемофильной инфекции, иммунизация остается наилучшей имеющейся на сегодня инвестицией в здоровье.

Экономическая эффективность затрат на иммунизацию становится еще более очевидной в связи с распространением резистентных к антимикробным препаратам возбудителей гемофильной инфекции, что существенно затрудняет борьбу с этой инфекцией и увеличивает стоимость ее лечения.

Литература

1. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae* / Методические рекомендации Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАК-МАХ), Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии. – М., 2000.
2. Инфекционные болезни у детей. Под ред. Д. Мари. Пер. с англ. – М., Практика, 2006. – 928 с.
3. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b / Методические рекомендации МР 3.3.1.0001–10 – М., 2010.
4. Намазова Л. С., Таточенко В. К., Алексина С. Г. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и *Hib*-инфекции часто болеющих детей // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4. – № 1. – С. 67–81.
5. Пахомов Д. В., Снегова Н. Ф., Костинов М. П. Вакцинация гемофильной b инфекции у детей от ВИЧ-инфицированных матерей и у ВИЧ-инфицированных детей // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4 – № 2. – С. 60–64.
6. Харит С. М., Черняева Т. В., Начарова Е. П. и др. Оценка безопасности ревакцинации детей старше 1,5 лет против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа В вакциной Пентаксим // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. 1. – № 2–3. – С. 73–79.
7. Рыжов А. А., Катосова Л. К., Костинов М. П. и др. Клинический эффект применения бактериальных вакцин «Pneumo-23», «Act-NIB», «ВП-4» у детей с хроническими заболеваниями легких // Детские инфекции. – 2004. – Т. 2. – № 7. – С. 22–23.
8. Шамшева О. В. Региональные календари прививок как этап к совершенствованию профилактической работы в России. Опыт зарубежных стран // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 4–9.

