

## ГЕМОФИЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

В.С. Васильев, Ю.В. Кравчук, А.В. Васильев

УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

*Представлены данные последних лет о распространенности, этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинике, диагностике, лечении и профилактике, включая и возможности плановой вакцинации при гемофильной инфекции.*

**Ключевые слова:** гемофильная инфекция, распространенность, клиника, диагностика, профилактика, вакцинация.

Актуальность. Интенсивность распространения гемофильной инфекции имеет очень широкие колебания, что объясняется как периодизацией регистрации, так и введенной в некоторых странах обязательной иммунизации. Нужно признать, что наиболее активное наблюдение за движением этой инфекции проводилось в США, Канаде, странах Западной Европы. ВОЗ предполагает, что ежегодно в мире только пневмоний, вызванных *Haemophilus influenzae*, регистрируются около 3 миллионов случаев, а погибает от инфекции около 380 тысяч человек [2, 7]. Анализ использования вакцинации в борьбе с гемофильной инфекцией в ряде европейских стран-членов ВОЗ показал, что снижение заболеваемости инвазивными формами этой болезни достигло впечатляющих цифр - 90-98% [4, 6]. Особенно это заметно по снижению показателей регистрируемого гемофильного менингита [1, 3]. Вместе с тем, данные истинной распространенности этой инфекции в сопредельной с нами Российской Федерации (РФ) до сих пор нет, что подтверждается результатами мониторинга её как в Москве, так и в крупных, в том числе, индустриальных центрах [15, 17]. При этом подчеркивается высокая летальность на протяжении ряда лет - до 6% [11, 13, 15].

Данная проблема особенно актуальна для Беларуси ввиду не только сопредельности с РФ, но и открытости наших границ [9, 10]. Из регистрируемых ежегодно в мире до 250000 случаев менингита погибает около 40000 [2]. В целом же, по данным исследований в РФ, гемофильная инфекция занимает одно из первых мест среди причин смерти детей до 17 лет, уступая только туберкулезу, ВИЧ-инфекции, менингококковой инфекции и острым кишечным инфекциям [14]. Все перечисленные факты указывают на крайнюю необходимость отслеживания гемофильной инфекции, повышения осведомленности врачей о её проявлениях, диагностике, лечении, тем более в условиях обсуждения в Республике Беларусь вопроса о необходимости её вакцинопрофилактики [9, 10, 18].

**Возбудитель.** *Haemophilus influenzae* относится к семейству Pasteurellaceae, роду *Haemophilus* и включает 16 видов этих бактерий, часть штаммов которых способны к капсулообразованию. По внешнему виду это мелкая плеоморфная палочка. Выделяют 6 серотипов (a, b, c, d, e, f), которые, наряду с антигенными и химическими свойствами, различаются и генетически. Наряду с капсульными штаммами встречаются и бескапсульные субпопуляции этого возбудителя. С серотипом "b" (Hib) связывают развитие тяжелых форм болезни, что обосновывает выделение некоторыми авторами самостоятельного варианта (автономного) "Hib-инфекции". Серотип Hib от других возбудителей отличается 8 генами, которые контролируют образование фимбрий, обеспечивающих усиление адгезии на слизистых и одновременно реализацию пенетрационных свойств микроба, чем объясняется способность его проникать в кровеносное русло, вызывая септический вариант патологии. Микроб весьма акти-

вен ввиду воздействия капсульного полисахарида на некоторые факторы иммунной защиты организма: подавление фагоцитоза и бактериолитической комплементзависимой активности крови [2].

Для роста возбудитель требует среду с добавлением свежей крови и лизированных эритроцитов, которая благодаря наличию в ней этих добавок содержит необходимые факторы роста: Y (термолабильный), и X (термостабильный, гемин). *Haemophilus influenzae* - грамотрицательный микроорганизм. Биохимическая активность определяется по продукции индола, уреазы, что позволяет выделить 7 биотипов возбудителя. В последние годы отмечено активное формирование устойчивости *Haemophilus influenzae* к различным антибиотикам [8, 9, 10, 14, 15].

**Эпидемиология.** Гемофильная инфекция - типичный антропоноз. Источник инфекции - больной или бактерионоситель. Однако, если обычные штаммы *Haemophilus influenzae* можно выделить из слизи у 90% здоровых людей, то "Hib" обнаруживается не более чем у 5%. Длительность носительства весьма вариабельна - от нескольких дней до месяцев, часто отличается стойкостью, несмотря на использование различных антибиотиков и к тому же не зависит от уровня гуморального иммунитета [2]. Отмечена взаимосвязь частоты носительства от скупченности в детских коллективах, от периода и процесса переформирования групп в детских коллективах [5].

Путь передачи - воздушно-капельный. Однако у детей первого года жизни имеет место и контактный механизм. Наиболее восприимчивый возраст от нескольких месяцев до года, хотя самый высокий уровень поражения от 6 месяцев до одного года. Возникновение инфекции возможно и у более старших детей (до 5 лет), и даже у взрослых, когда гемофильная инфекция развивается на неблагоприятном фоне (тяжелая врожденная патология, онкопатология, иммунодефициты различного генеза, неевропейские контингенты и др. [2, 10, 15, 16, 17]. Восприимчивость зависит от активности материнского и напряженности приобретенного иммунитета [2, 10, 15, 16, 17]. Выявлена четкая зависимость от предшествующей вакцинопрофилактики, что говорит в пользу планового характера её проведения [1, 3, 6].

**Патогенез.** *Haemophilus influenzae* внедряется в организм через слизистую носоглотки. В значительной степени этому способствует повторный (многократный) контакт с активным источником инфекции, что особенно характерно для детей первых двух лет жизни. Как правило, такое проникновение в организм приводит к персистенции возбудителя, который на слизистой должен размножиться до полноценной "инфектдозы". Затем процесс переходит в манифестную форму. Особую отягчающую роль, обеспечивающую этот процесс, играет сопутствующая инфекция (часто вирусная) и различного генеза иммунодефицитные состояния [2, 10, 15, 16, 17]. Имеют также значение инвазивные свойства возбу-

дителя, что особенно характерно для "Hib". Всё это в совокупности обеспечивает возбудителю возможность преодоления защитных механизмов и внедрения микроорганизма в кровь. Если обычные, менее инвазивные серовары в основном вызывают локализованные проявления (синуситы, отиты, бронхиты, пневмонии, целлюлит и др.), то "Hib", проникая в кровь, приводит к генерализации инфекции с развитием сепсиса, менингита, артритов. Преодолев гемато-энцефалический барьер, возбудитель проникает в субарахноидальное пространство и размножается в оболочках мозга и сосудах вещества мозга, вызывая повышение внутричерепного давления, нарушение кровообращения, гипоксию и, в конце концов, формирование очагов воспаления в ЦНС.

В патогенезе инфекции отмечены некоторые особенности формирования специфического иммунитета. В связи с выраженной способностью "Hib" подавлять фагоцитоз, происходит торможение формирования гуморального иммунитета в связи со слабым ответом Т-хелперов. Тормозится и формирование местного иммунитета ввиду малой продукции IgA. Такая слабая иммунная ответная реакция на инфекцию сохраняется и в дальнейшем, что отражается в малой выраженности бустер-эффекта в нарастании антител на повторную инвазию возбудителя. Достаточно сложен механизм активизации комплемента при гемофильной инфекции как через антиген-воздействие (альтернативный путь), так и через антител-воздействие (классический вариант). Кроме того, известно, что капсульные гемофильные возбудители способны выделять протеазоподобные ферменты, которые разрушают антитела, что ещё больше усугубляет неполноценность гуморального иммунитета.

**Клиника.** Инкубационный период при этой инфекции установить затруднительно в связи с особенностями инфицирования и переходом от фазы персистенции в клиническую (инвазивную) форму. Адгезия микроба на слизистой, преодоление местного иммунитета и фагоцитоза приводят к локальным формам болезни (синуситы, отиты, бронхиты, пневмонии, целлюлит). С проникновением в кровь формируются варианты болезни, отражающие генерализацию инфекции: сепсис, менингит, артриты. Можно спорить относительно принадлежности пневмонии и целлюлита к локальным формам, так как при них возможна генерализация инфекции, да и нередко они наблюдаются в сочетании с другими вариантами, что отражает полиорганность, которая считается особенностью сепсиса. Среди всех форм в порядке их тяжести и частоты регистрации на первое место необходимо отнести гнойный менингит, затем пневмонию, септицемию, целлюлит (панникулит, или воспаление подкожной клетчатки), эпиглотит (воспаление надгортанника), артриты, перикардит и упомянутые ранее местные поражения: синуситы, отит [12].

Гнойный менингит - самая часто регистрируемая патология (до 50% всех инвазивных форм болезни). Наиболее уязвимый возраст - от 9 месяцев до 4 лет. Заболевание характеризуется как острым, так и постепенным развитием, и начинается с умеренных явлений поражения носоглотки, сопровождается головной болью, повышением температуры и появлением менингеальных знаков с нередким судорожным синдромом, а в последующем и очаговыми проявлениями (III, VI, VII пары черепно-мозговых нервов). Нужно особо отметить принципиальную возможность сочетания различных вариантов гемофильной патологии. Так, менингит часто сочетается с пневмониями, артритами, расстройством желудочно-кишечного тракта в виде умеренной диареи. Интоксика-

ция наиболее выражена на фоне гипертермии, часто сопровождается рвотой. В части случаев, когда менингит развивается на фоне пневмонии, бронхита, отита, менингеальная симптоматика развивается интенсивно, однако интоксикация нарастает медленно. Заболевание при поздней диагностике и наличии фоновой патологии (врожденные болезни, онкопатология, иммунодефицит) даёт самые высокие показатели летальности - до 10-15% [12]. В тех случаях, когда менингит развивается как проявление общей септицемии, часто возникает инфекционно-токсический шок с наличием, как правило, геморрагической сыпи, что крайне затрудняет верификацию патологии.

При люмбальной пункции жидкость мутная, иногда с зеленоватым оттенком при относительно невысоком давлении, а нередко вытекает каплями, что говорит о преобладании тяжелого воспаления на фоне слабой ликворопродукции. Регистрируется даже гипотензия в субарахноидальном пространстве. Среди тяжелых последствий перенесенного менингита нужно отметить: снижение слуха, иногда до глухоты, снижение зрения, формирование гипертензионного синдрома с исходом в гидроцефалию, тетра- и гемипарезы, возможную декортикацию. Особенностью гемофильного менингита является вялое, торпидное или волнообразное течение с медленной санацией ликвора, завершающееся инвалидизирующими последствиями.

Гемофильная пневмония - вторая по частоте клиническая форма. По вариантам она может быть очаговой или долевого, при этом очень часто (2/3 случаев) сочетается с плевритом, с перикардитом, иногда менингитом. Течение пневмоний затяжное с длительным сохранением физикальных данных.

Относительно реже встречается гемофильный сепсис. Наиболее уязвимым контингентом считаются дети второго полугодия. Заболевание развивается на фоне тяжелой врожденной патологии, при первичном и вторичном иммунодефицитах. Исход неблагоприятный из-за фоновой патологии.

Воспаление подкожной клетчатки - целлюлит (панникулит) - в большинстве своем характерно для детей первого года жизни. Как правило, возникает на фоне отита, что и объясняет развитие отека и воспаления на щеках, вокруг глазницы и внешне это напоминает формирующуюся флегмону. Температурная реакция и интоксикация умеренные. У детей старших возрастов воспаление подкожной клетчатки иногда развивается на конечностях.

Относительно редкая в настоящее время, но тяжелая форма - эпиглотит, или воспаление надгортанника. Иногда он может возникать и при септицемии. Как правило, подъем температуры острый, отмечаются выраженная интоксикация и быстро прогрессирующие явления крупа с асфиксией.

Редкими считаются артриты, остеомиелиты, которые являются отражением имеющегося септического процесса.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Нужно подчеркнуть, что гемофильная патология характеризуется спорадичностью, хотя некоторые исследователи считают возможным активизацию её в зимнее время [12]. Отсутствие резко выраженных эпидемических подъемов затрудняют диагностику. При верификации особо тяжелых форм нужно помнить о том, что при тяжелой фоновой патологии у детей (редко у взрослых) гемофильная инфекция в сущности манифестирует ущербность иммунного статуса больных.

До этиологической расшифровки гемофильной инфекции нужно признать наиболее важным для верификации диагноза факт контакта с больным с установленным диагнозом этого заболевания, развитие наиболее частой формы - менингита на фоне отита, синусита, бронхита, прогрессирующее, часто волнообразное течение инфекции, длительное сохранение менингеальных знаков с признаками поражения черепно-мозговых нервов, медленная санация ликвора. Эти особенности неспецифичны, однако чем чаще они выявляются, тем больше они должны настораживать клинициста, тем более, если, кроме указанных выше "малых" форм развивается пневмония, септицемия. Немаловажное значение имеет и "привязанность" гемофильной инфекции к фоновой патологии и иммунодефицитам различного генеза.

Подтверждением гемофильной инфекции является выделение возбудителя из ликвора, крови, мокроты и слизи носоглотки. Особое значение придается использованию сред, в которых имеются указанные выше необходимые для роста X и Y кофакторы. В серодиагностике имеет значение латекс-агглютинация и реакция преципитации. Возможно определение капсульного антигена в ликворе методом встречного иммунофореза или иммуноферментным способом. Последние годы открылась перспектива выделения ДНК гемофильного микроба серовара "b" с помощью полимеразной цепной реакции. Возможно использование и бактериоскопии осадка ликвора. Так или иначе, нужно считать установленным, что при использовании всех возможных подходов можно добиться довольно высокой степени подтверждения гемофильной инфекции с оптимумом до 50%.

В крови при этой инфекции отмечается лейкоцитоз, нейтрофилез и сдвиг влево в формуле. Однако встречается форма и индифферентной картины крови. Плеоцитоз в ликворе колеблется от 300 до 900 в 1 мкл, характер его нейтрофильный, иногда смешанный состав или даже с преобладанием лимфоцитов, что объясняется рано начатой антибактериальной терапией до проведения исследования.

**Лечение.** В антибактериальной терапии сохраняет свои позиции ампициллин в суточной дозе 200-400 мг/кг/сутки детям и 6 г/сутки взрослым. При торпидном течении клинический опыт говорит об эффективности его сочетания с левомицетином сукцинатом по 100 мл/кг/сутки и 4 г/сутки взрослым внутривенно через 6 часов. Имеются данные о целесообразности использования фторхинолонов (ципрофлоксацин), амоксициллина. Последние годы несколько снизилось использование ко-тримоксазола (бисептол) из-за довольно высокой устойчивости к нему возбудителя (до 40%). В лечении "местных" форм используются эритромицин, сумамед и др.

Профилактика и мероприятия в очаге. В числе приоритетных задач ВОЗ считается необходимость использования капсульных полисахаридных конъюгированных Hib-вакцин в качестве основного метода профилактики гемофильной инфекции [7, 8, 18]. Более ста стран пошли по пути использования её, что привело к снижению регистрируемой заболеваемости на 90% [1, 3, 4, 6]. Остается некоторым сдерживающим фактором неопределенность экономических затрат в связи с построением календаря прививок [5, 7, 19]. Наиболее целесообразным признается использование трех конъюгированных вакцин в 2, 4, 6 месяцев (вакцины взаимозаменяемы), последнюю завершающую дозу предлагается вводить в 12 месяцев. Обязательная вакцинация впервые была принята в США, Канаде и некоторых странах Европы.

Здоровые дети и взрослые, бывшие в контакте, не изо-

лируются и не разграничиваются. Больные с легкими формами болезни saniруются и только потом допускаются в коллектив. В детских учреждениях (дети до 5 лет), где были зарегистрированы случаи гемофильной инфекции, контактные здоровые дети в течение 10 дней не переводятся в другие группы, равно как и отсутствующие на момент контакта в течение этого срока не принимаются в коллектив. Химиофилактика инфекции не нашла распространения [2].

### Литература

1. 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-documents/DocsPDF02/www696.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www696.pdf).
2. Chandran A., Watt J.P., Santosham M. Haemophilus influenzae vaccines. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 2008: 157 - 176.
3. FU-IBIS Network. Invasive Haemophilus influenzae in Europe 2006. Health Protection Agency, London 2006. Документ доступен в Интернете по адресу: [http://www.euibis.org/documents/2006\\_hib.pdf](http://www.euibis.org/documents/2006_hib.pdf).
4. Morris S.K., Moss W.J., Halsey N. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. Lancet Infect. Dis. 2008; 8(7): 435 - 443.
5. Platonov A.E., Griffiths U.K., Voeykova M.V. et al. Economic evaluation of Haemophilus influenzae type b vaccination in Moscow, Russian Federation. Vaccine 2006; 24(13): 2367 - 2376.
6. Rossi I.A., Zuber P.L., Dumolard L. et al. Introduction of Hib-vaccine into national immunization programmes: a descriptive analysis of global trends. Vaccine 2007; 25(41): 7075 - 7080.
7. WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Weekly Epidemiological Record 2006; 81(47): 445 - 452. Русский перевод доступен в Интернете по адресу: [http://www.who.int/immunization/Hib\\_Rus.pdf](http://www.who.int/immunization/Hib_Rus.pdf)
8. WHO. Haemophilus influenzae type b vaccines. (Immunological basis for immunization series; module 9). Geneva: World Health Organization, 2007. Документ доступен в Интернете по адресу: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596138\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596138_eng.pdf)
9. Баранов А.А., Горелов А.А., Задорожная В.И. и др. Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2007; 1(32): 42 - 55.
10. Баранов А.А., Горелов А.А., Задорожная В.И. и др. Современное состояние проблемы Hib-инфекции в Беларуси, Казахстане, России и Украине. Вопросы современной педиатрии 2006; 5(2): 6 - 11.
11. Венгеров Ю.Я., Нагиби на М.В., Богатырева Э.П. и др. Клиника, диагностика и лечение Hib-менингита у детей. Инфекционные болезни 2007; № 4, с. 32 - 36.
12. Казанцев, А.П. Гемофильная инфекция. В кн.: Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Проф. Ю.В. Лобзина и проф. А.П. Казанцева. С.-Петербург, "Комета", 1996. 162-165.
13. Королева И.С., Демина А.А., Платонов А.Е. и др. Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами: материалы 20-летних наблюдений. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2003; 5(12): 10 - 13.
14. Николаев М.К., Платонов А.Е. Инфекция, вызываемая Haemophilus influenzae серотипа b (Hib), и перспективы ее вакцинопрофилактики в России. Эпидемиология и инфекционные болезни 2009; № 4: 125 - 133.
15. Платонов А.Е., Королева И.С., Платонова О.В., Покровский В.И. и Москоская 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.
16. 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: 10 - 18.

17. 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.

18. Таточенко, В.К. Перспективы развития иммунопрофилактики в России. ЖМЭИ 2010; №5: 90-98.

19. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа в. Методические рекомендации. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М., 2010. 41 с.

## HAEMOPHILUS INFLUENZAE

V.S. Vasilyev, Yu.V. Kravchuk, A.V. Vasilyev

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Gro dno, Belarus

---

*The recent data on prevalence, etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment and prophylaxis including the possibilities of planned vaccination in Haemophilus Influenzae have been presented.*

**Key words:** *Haemophilus Influenzae, prevalence, clinic, diagnostics, prophylaxis, vaccination.*

---

Поступила 25.06.2012